



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA**

**EFFECTO DE LA ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES 5-HT_{1A} EN LA
MODULACIÓN DEL ESTRÉS**

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTORA EN PSICOLOGÍA**

**PRESENTA:
IVETTE GONZALEZ RIVERA**

**TUTORES:
DR. HUGO SÁNCHEZ CASTILLO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM
DR. JOSÉ ALONSO FERNÁNDEZ GUASTI
CINVESTAV, IPN
DR. ROBERTO PRADO ALCALÁ
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
DR. ATAÚLFO MARTÍNEZ TORRES
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM
DR. OCTAVIO CÉSAR GARCÍA GONZÁLEZ
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM**

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO (2021)



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Esta investigación fue parcialmente financiada por los proyectos
DGAPA-PAPIIT **IN306918** y DGAPA PAPIME **PE306318**.

La autora recibió una beca del **CONACYT**
No. de apoyo 392520.

ÍNDICE

Abreviaturas	5
RESUMEN	6
I. INTRODUCCIÓN	7
1.1 Estudio del estrés.....	8
1.2 Respuesta inmediata al estrés.....	11
1.3 Alteraciones anatómicas y fisiológicas.....	12
1.4 Agentes farmacológicos	17
1.5 Receptores 5-HT _{1A} y estrés	18
1.6 Fármacos: 8-OH-DPAT y WAY 100635	20
1.7 Modelos animales en el estudio del estrés	22
1.8 Planteamiento	23
II. MÉTODO.....	27
2.1 Animales	28
2.2 Batería de estrés	28
2.3 Fármacos.....	29
2.4 Diseño experimental.....	30
2.5 Pruebas conductuales	32
2.5.1 Campo abierto.....	33
2.5.2 Nado forzado.....	34
2.5.3 Preferencia de sacarina.....	35
2.5.4 Laberinto de Barnes.....	36
2.5.5 Reconocimiento de objetos.....	37
2.6 Análisis estadísticos	38
III. RESULTADOS	40
3.1 GRUPOS CONTROL Y CUSB.....	41
3.1.1 Campo abierto.....	41
3.1.2 Nado forzado	44
3.1.3 Preferencia de sacarina.....	45
3.1.4 Laberinto de Barnes	46
3.1.5 Reconocimiento de objetos.....	48
3.2 GRUPOS CUSB + 8-OH-DPAT	49
3.2.1 Campo abierto.....	49
3.2.2 Nado forzado.....	53
3.2.3 Preferencia de sacarina	55
3.2.4 Laberinto de Barnes.....	56

3.2.5 Reconocimiento de objetos.....	57
3.3 GRUPO 8-OH-DPAT.....	59
3.3.1 Campo abierto.....	59
3.3.2 Nado forzado.....	62
3.3.3 Preferencia de sacarina.....	64
3.3.4 Laberinto de Barnes.....	65
3.3.5 Reconocimiento de objetos.....	67
3.4 GRUPOS CUSB + WAY 100635.....	68
3.4.1 Campo abierto.....	68
3.4.2 Nado forzado.....	71
3.4.3 Preferencia de sacarina.....	72
3.4.4 Laberinto de Barnes.....	73
3.4.5 Reconocimiento de objetos.....	75
3.5 GRUPO WAY 100635.....	77
3.5.1 Campo abierto.....	77
3.5.2 Nado forzado.....	79
3.5.3 Preferencia de sacarina.....	81
3.5.4 Laberinto de Barnes.....	82
3.5.5 Reconocimiento de objetos.....	85
3.6 GRUPO CUSB + 8-OH-DPAT + WAY 100635.....	86
3.6.1 Campo abierto.....	86
3.6.2 Nado forzado.....	88
3.6.3 Preferencia de sacarina.....	90
3.6.4 Laberinto de Barnes.....	91
3.6.5 Reconocimiento de objetos.....	92
IV. DISCUSIÓN.....	95
4.1 Efecto de CUSB.....	96
4.2 Efecto de la administración de 8-OH-DPAT.....	97
4.3 Efecto de la administración de WAY 100635.....	100
4.4 Efecto de la coadministración de 8-OH-DPAT y WAY 100635.....	103
4.5 Otras consideraciones.....	104
CONCLUSIONES.....	107
AGRADECIMIENTOS.....	109
REFERENCIAS.....	110

Abreviaturas

ACTH: hormona adrenocorticotrópica.

ATC: antidepresivos tricíclicos.

BLA: basolateral de la amígdala.

CPF: corteza prefrontal.

CRH: hormona liberadora de corticotropina.

CUSB: batería de estrés crónico impredecible.

HPA: hipotalámico-pituitario-adrenal.

IMAO: inhibidores de monoamina oxidasa.

ISRS: inhibidores de la recaptura de serotonina.

VTA: área tegmental ventral.

RESUMEN

La respuesta de estrés implica la activación del sistema neuroendocrino, autónomo, metabólico e inmune de los organismos. Cuando la exposición al estrés es de alta duración, frecuencia o intensidad, genera cambios anatómicos y fisiológicos perjudiciales para el organismo y que se asocian con trastornos como los de ansiedad y depresión. El sistema serotoninérgico se encuentra altamente involucrado en la respuesta al estrés, tanto en condiciones normales como patológicas. En el presente trabajo, se estudia el efecto de la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} con el uso de los fármacos serotoninérgicos 8-OH-DPAT y WAY 100635 en un modelo animal de estrés crónico impredecible, usando las pruebas de campo abierto, nado forzado, preferencia de sacarina, laberinto de Barnes y reconocimiento de objetos. Los resultados apoyan el papel fundamental que tienen los receptores 5-HT_{1A} en la regulación de la respuesta de estrés y sus derivaciones en trastornos asociados. Se discuten las variaciones en el efecto de 8-OH-DPAT y WAY 100635 sobre los indicadores conductuales de ansiedad, depresión y cognitivos, dependiendo de la prueba conductual con la cual se realice la medición y de si el organismo se expone a la batería de estrés.

Palabras clave: serotonina, receptores 5-HT_{1A}, estrés, 8-OH-DPAT, WAY 100635.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Estudio del estrés

El concepto de estrés está relacionado con la forma en la que los organismos se enfrentan a las adversidades de su ambiente (Molina-Jiménez, Gutiérrez-García, Hernández-Domínguez y Contreras, 2008). Los primeros estudios formales en el campo del estrés se les atribuyen, por un lado, a Walter Cannon, quien estudió las implicaciones del sistema nervioso simpático en las respuestas de *huida* o *lucha*, y, por el otro, a Hans Selye, quien describió el rol del sistema endocrino en el estrés (Hariri y Holmes, 2015).

De manera general, el concepto *estrés* se refiere a una relación entre los estímulos que perturban la homeostasis del organismo (llamados estresores) y la respuesta conductual y fisiológica que es desencadenada a partir de ellos (Bruner y Vargas, 1994). Esto implica

que, frente a una situación estresante, el organismo detecta e interpreta el estímulo e inicia la respuesta correspondiente, lo que involucra un ajuste tanto a nivel fisiológico como conductual (Calhoon y Tye, 2015).

Por otra parte, existen diferentes clasificaciones de los *estresores*, así como de los *tipos de estrés* que pueden presentarse. Para el caso de los estresores, un modo frecuente de categorizarlos es dividirlos en tres tipos: físicos, psicológicos y aquellos que alteran la homeostasis cardiovascular (Carrasco y Van de Kar, 2003).

Para la clasificación de los tipos de estrés, una de las maneras más comunes de dividirlos es por la duración de la exposición, la cual puede ser aguda o crónica. El estrés *agudo* implica una duración de minutos a horas, y puede presentarse en intensidad moderada,

intensa y traumática. Por otra parte, para que se considere estrés *crónico*, debe tener una duración de días a meses o años, y éste también puede presentarse en estas diferentes intensidades (McEwen *et al.*, 2015).

De manera general, el incrementar la duración, frecuencia o intensidad de los estresores resulta perjudicial para el organismo. Por ejemplo, estar expuesto al estrés agudo moderado puede resultar en una mejora del desempeño del sujeto, pero la exposición al estrés de tipo agudo traumático o de alta intensidad podría ocasionar daño y pérdida neuronal. Asimismo, la exposición al estrés de forma crónica genera cambios en la arquitectura cerebral y aumenta la vulnerabilidad de que el daño morfológico y fisiológico sean perdurables (McEwen *et al.*, 2015).

De hecho, se ha encontrado que la respuesta al estrés funciona como una curva de *U* invertida, en la que cantidades bajas o moderadas de estrés agudo son benéficas para el desempeño del organismo, mientras que el estrés de alta intensidad o presentado de forma prolongada es perjudicial (Sapolsky, 2015).

En ese sentido, se han descrito dos tipos de estrés: uno que resulta benéfico para el organismo, llamado *eustrés*, y otro que es perjudicial, denominado *distrés*. El *eustrés* se refiere a una respuesta adaptativa a nivel fisiológico y conductual, que se produce ante estresores de baja o moderada intensidad y duración. Esta activación es necesaria para la funcionalidad del sujeto, pues permite que se adapte correctamente a su ambiente y, una vez que el estresor deja de estar presente, la activación cesa, dado que ya no es requerida.

Por el contrario, el *distrés* implica que la activación fisiológica y conductual perdura, aun cuando el estresor no está presente. También ocurre si el organismo es expuesto a estresores por tiempo prolongado, o cuando éstos son de alta intensidad; entonces, se presenta una activación exacerbada que resulta perjudicial (Cano-Vindel, 2003; Molina-Jiménez *et al.*, 2008).

El que la exposición al estrés llegue a desencadenar alteraciones perjudiciales en el organismo también se ha relacionado con algunos factores individuales y ambientales que generan mayor susceptibilidad. Por ejemplo, alteraciones en algunos genes, como el gen que codifica el transportador de serotonina (SLC6A4), el gen que codifica para la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH), y polimorfismos en el gen FKBP5, son factores de riesgo para desarrollar trastornos de ansiedad. También lo son algunas

alteraciones morfológicas, por ejemplo, una amígdala de volumen pequeño (Hariri y Holmes, 2015). Además, la exposición al estrés durante periodos de desarrollo y maduración incrementa el riesgo de desarrollar diferentes desórdenes, como ansiedad y depresión (Bale y Epperson, 2015).

Otros son factores de riesgo son la deficiencia de nutrientes, la exposición a agentes toxicológicos, la exclusión social, la separación materna postnatal, entre otros (Tost, Champagne y Meyer-Lindenberg, 2015).

Por lo tanto, la respuesta del organismo puede variar dependiendo de la naturaleza, intensidad y duración del estresor, así como por factores propios del organismo o de su ambiente.

1.2 Respuesta inmediata al estrés

Se considera que la respuesta del organismo ante situaciones de estrés es *alostática*, es decir, se produce para el mantenimiento de la estabilidad del organismo e incluye la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), el sistema nervioso autónomo, así como sus interacciones con el sistema metabólico e inmune (McEwen *et al.*, 2015).

La activación del sistema nervioso autónomo produce la liberación de adrenalina y una respuesta cardiovascular, metabólica y respiratoria (Molina-Jiménez *et al.*, 2008). En el sistema nervioso central, se libera noradrenalina, lo cual regula la función neuronal a través de los receptores β -adrenérgicos

(Roozendaal, McEwen y Chattarji, 2009).

Los eventos estresantes activan simultáneamente el eje HPA; esto deriva en la segregación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) que estimula la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la glándula pituitaria y, finalmente, la liberación de glucocorticoides (corticosterona en la mayoría de los roedores; cortisol en humanos). Los corticosteroides se unen a los dos subtipos de receptores, el de mineralocorticoides y glucocorticoides, que se expresan en regiones que son críticas para la formación de la memoria, tales como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal (De Kloet, Joëls y Holsboer, 2005) (Figura 1).

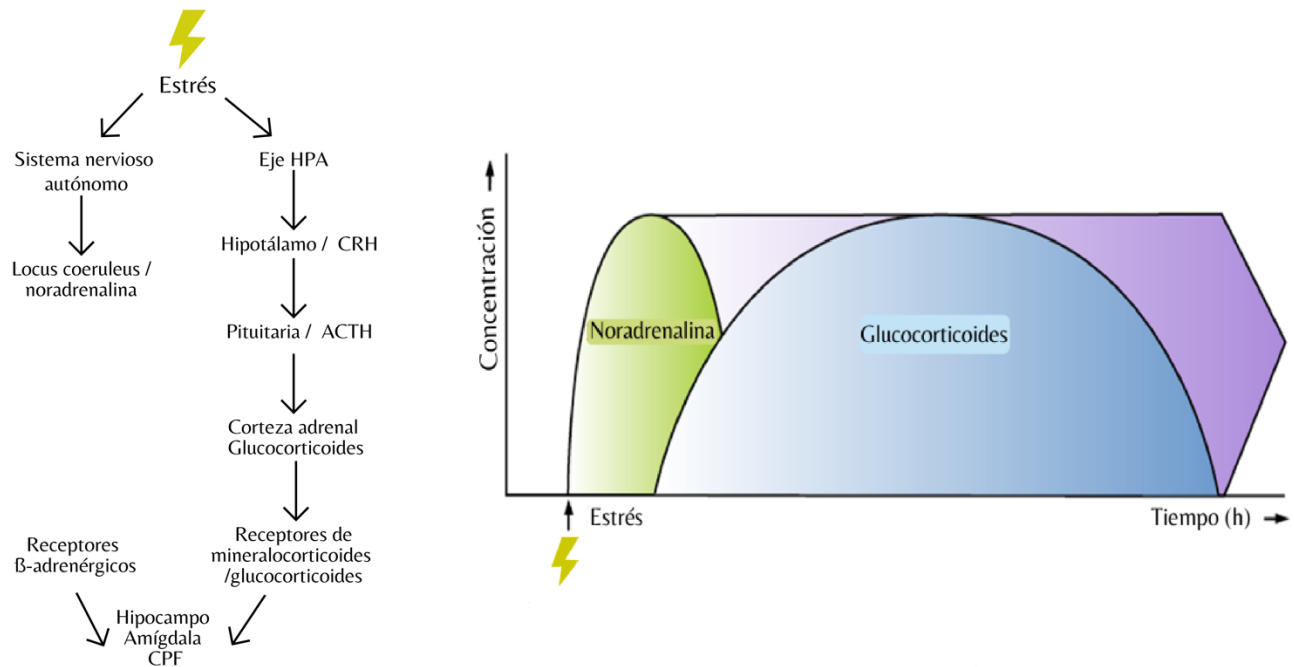


Figura 1. Reacción neuroendocrina a la exposición estresante (modificado de Timmermans, Xiong, Hoogenraad y Krugers, 2013).

Este proceso de activación, que ocurre tanto a nivel fisiológico como conductual y cognitivo, es necesario para la adaptación, y, en condiciones normales, la reacción se detiene cuando deja de ser necesaria (Carrasco y Van de Kar, 2003; De Kloet *et al.*, 2005). Sin embargo, cuando esto no sucede, ocurren alteraciones perjudiciales para el organismo que pueden ser perdurables.

1.3 Alteraciones anatómicas y fisiológicas

Las principales áreas que se han estudiado respecto al efecto de la exposición al estrés son el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal (CPF), no sólo porque se encuentran implicadas en la regulación de la respuesta al estrés, sino también porque son áreas muy sensibles que generan mecanismos de plasticidad evidentes ante la

exposición a eventos estresantes (Arnsten, 2015).

En el hipocampo, la activación diferencial de los receptores a mineralocorticoides (que son de alta afinidad y baja capacidad) y a glucocorticoides (que son de baja afinidad y alta capacidad) tiene un papel fundamental en la respuesta ante el estrés (Sapolsky, 2015).

Asimismo, la amígdala es una de las estructuras en las que más se ha centrado el estudio del estrés por su importancia en el procesamiento de las emociones, en la puesta en marcha de las respuestas de ansiedad y miedo, y en el mecanismo del recuerdo emocional (LeDoux, 2000; Wilson y Rolls, 1990). También, en otras investigaciones, se considera la relevancia de la corteza prefrontal en la modulación de respuestas emocionales y cognitivas que se ven alteradas con la respuesta de estrés. En particular, la

corteza prefrontal medial que interviene en la modulación del balance emocional y de la respuesta de la amígdala (Ochsner *et al.*, 2004).

Por otra parte, las alteraciones anatómicas halladas después de la exposición al estrés varían entre las distintas áreas cerebrales. Después de la exposición al estrés, ocurre una inhibición de la neurogénesis en el giro dentado, así como una retracción de dendritas en el hipocampo, la amígdala medial y la CPF medial. Esto se ha interpretado como una reacción para reducir la vulnerabilidad de las neuronas a la sobre estimulación a la que están expuestas en situaciones estresantes (McEwen *et al.*, 2015).

Por otro lado, se ha encontrado un aumento de la densidad de las espinas dendríticas en el núcleo basolateral de la amígdala (BLA) y en la CPF

orbitofrontal (McEwen *et al.*, 2015). Por ejemplo, con la restricción de movimiento en roedores durante dos horas, se observa un incremento de la densidad de las espinas dendríticas en las neuronas del núcleo BLA, así como conductas de ansiedad. Ahora bien, si el estresor se presenta de manera repetida por diez días, los efectos en las células y la conducta se hacen más robustos (Arnsten, 2015).

Además, se han encontrado alteraciones en diversos sistemas de neuromodulación asociadas al estrés, por ejemplo, en el sistema glutamatérgico, endocannabinoide, dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico (Miguel-Tobal, González y López, 2000).

Al respecto, como ejemplo de ello, se sabe que el estrés aumenta los niveles extracelulares de glutamato, mientras que bloquear los receptores NMDA evita el cambio

dendrítico generado por la exposición al estrés en el hipocampo y la CPF medial (McEwen *et al.*, 2015).

Ahora bien, los endocannabinoides pueden regular la liberación de glutamato y GABA ante la presencia de glucocorticoides en el sistema y pueden regular la plasticidad sináptica (McEwen *et al.*, 2015).

Asimismo, la exposición al estrés incrementa la segregación de catecolaminas en la CPF (Arnsten, 2015) y produce una reducción de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral (VTA) (Hollon, Burgeno y Phillips, 2015) y la hiperactivación de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, lo que se ha asociado con déficits motivacionales y de interacción social (Hollon, Burgeno y Phillips, 2015).

El sistema serotoninérgico también se encuentra altamente implicado en la respuesta de estrés. Por una parte, la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica en la amígdala se modulan por la activación de receptores de serotonina durante experiencias estresantes (Amat, Matus-Amat, Watkins y Maier, 1998; Minor y Hunter, 2002). Por otra parte, con la exposición a eventos estresantes, hay un incremento de serotonina en la amígdala desde los núcleos dorsales del rafe, lo que causa la reducción de la excitabilidad de la amígdala por un aumento de la transmisión GABAérgica en el núcleo BLA (Carli y Samanin, 1988; Jiang *et al.*, 2008; Rainnie, 1999; Samad y Haleem, 2012).

Sin embargo, ante la exposición al estrés de forma prolongada, puede disminuir la serotonina (Chaouloff, 1993; Natarajan, Forrester, Chiaia y

Yamamoto, 2017; Tafet, Toister-Achituv y Shinitzky, 2001). Frente a este escenario, la estimulación serotoninérgica regula la actividad del eje HPA, actuando como parte de su sistema de retroalimentación negativa (Barden, 2004; Kent, Coplan y Gorman, 1998).

Debido a que la modulación serotoninérgica en la amígdala es de gran importancia en la regulación del procesamiento de las señales emocionales y del estrés, su desregulación puede derivar en respuestas alteradas a los estímulos emocionales y a la generación de trastornos de ansiedad y del estado de ánimo (Haririr *et al.*, 2002).

Por otro lado, se ha apuntado que la activación de la vía serotoninérgica que inerva a la CPF y a la amígdala desde el núcleo dorsal del rafe facilita el miedo condicionado (lo que estaría asociado con la aparición de

ansiedad), mientras que la vía del núcleo dorsal del rafe que inerva la materia gris periacueductal y periventricular inhibe las reacciones de lucha y huida (lo que estaría asociado con presentación de depresión). Por lo tanto, la sola activación serotoninérgica puede generar efectos diferentes, dependiendo de la vía prioritariamente activada (Graeff, Guimarães, De Andrade y Deakin, 1996; Van den Buuse y Hale, 2019).

Además, existen importantes interacciones recíprocas entre los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico, ya que las proyecciones serotoninérgicas desde el núcleo dorsal del rafe modulan la actividad noradrenérgica (Szabo y Blier, 2001).

Igualmente, se encuentra una relación entre el sistema serotoninérgico y los trastornos que se desarrollan con la exposición

prolongada al estrés, como lo son los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo. Por ejemplo, los cambios cardiovasculares, respiratorios y del sueño que se presentan en los trastornos de ansiedad están relacionados con la actividad serotoninérgica, así como algunos de los síntomas de trastornos que se presentan de manera comórbida, como la depresión. También, se ha encontrado una mejora de los síntomas asociados con la exposición de estrés después del tratamiento con antidepresivos (Evensen, 1999; Monti y Jantos, 2008; Villalon y Centurion, 2007).

Cabe destacar que todos los cambios anatómicos y funcionales mencionados están asociados con cambios conductuales, cognitivos y motivacionales, como un incremento de la ansiedad, afectaciones en la memoria y el sistema de recompensa, aumento de la vigilia, rigidez cognitiva y alteraciones en la

toma de decisiones, que, en interacción con factores de riesgo del organismo, pueden culminar en desórdenes neuropsiquiátricos e incluso neurodegenerativos (Arnsten, 2015; Hollon *et al.*, 2015; McEwen *et al.*, 2015).

1.4 Agentes farmacológicos

Las benzodiazepinas fueron los primeros fármacos usados como tratamiento para los trastornos asociados al estrés. Posteriormente, se usó la buspirona para sustituirlas y, después, la fluoxetina y otros inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) (Hariri y Holmes, 2015), además de inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC), agentes adrenérgicos, benzodiazepinas, estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos (Daskalakis, Yehuda y Diamond, 2013). Asimismo, diversos estudios han encontrado efectos ansiolíticos con la

administración de fármacos antidepresivos después de la exposición al estrés (Liu *et al.*, 2009; Pitychoutis, Dalla, Sideris, Tsonis y Papadopoulou-Daifoti, 2012).

En el caso de los fármacos ISRS, al inhibir la recaptura de serotonina, incrementan la disponibilidad del neuromodulador para unirse a la neurona postsináptica. Asimismo, presentan distintos grados de selectividad para otros transportadores de monoaminas. Principalmente, se usan seis ISRS como tratamiento para pacientes con trastornos asociados al estrés: sertralina, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram (Ravindrana y Steina, 2009). Sin embargo, continúa la investigación de diversos fármacos, que permita comprender mejor los receptores serotoninérgicos específicos que son afectados con la exposición al estrés,

así como encontrar tratamientos más eficaces.

1.5 Receptores 5-HT_{1A} y estrés

Los distintos receptores del sistema serotoninérgico están involucrados en múltiples funciones (Figura 2). Particularmente, los receptores 5-HT_{1A} son uno de los posibles objetivos terapéuticos por varios

factores; uno de ellos es que se encuentra de forma abundante en áreas cerebrales que están implicadas en el control de las emociones y en la cognición. Además, estos receptores se han relacionado con los mecanismos de acción de ansiolíticos, antidepresivos y antipsicóticos (Newman-Tancredi, 2011; Savitz, Lucki y Drevets, 2009).

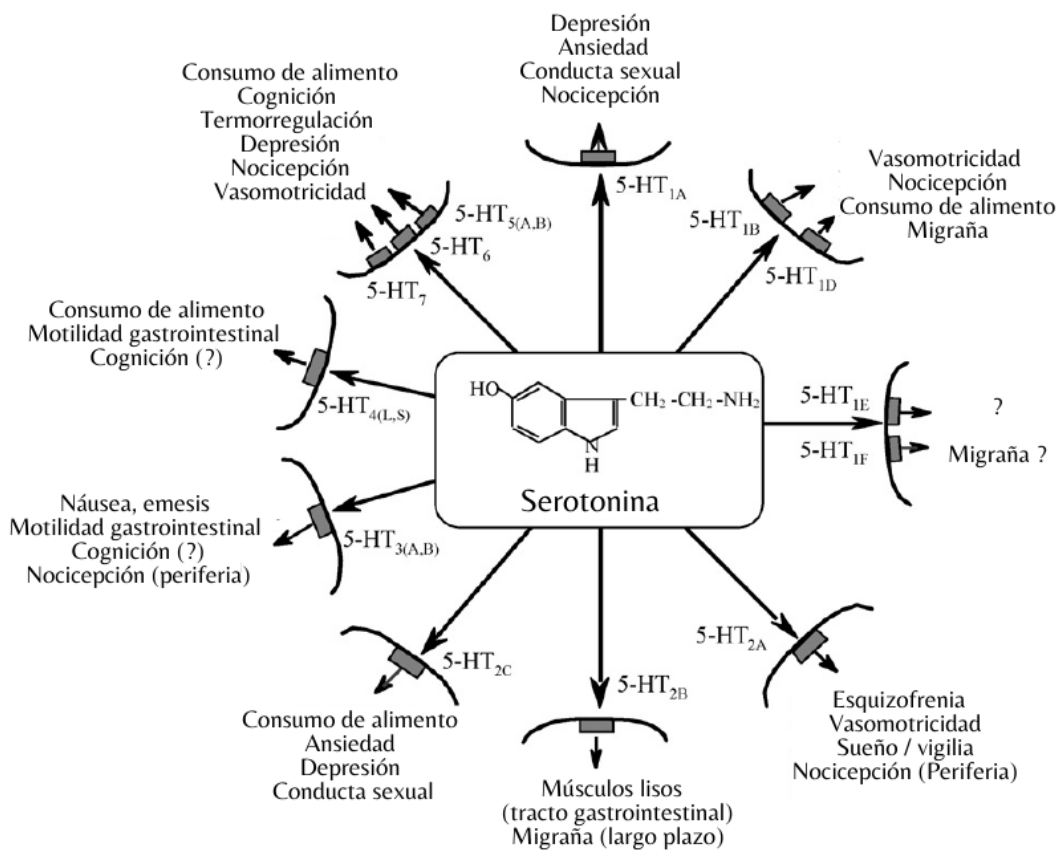


Figura 2. Receptores serotoninérgicos y algunas de las funciones en las que están involucrados (modificado de Lanfumey, Mongeau, Cohen-Salmon y Hamon, 2008).

Los receptores 5-HT_{1A} se localizan tanto a nivel presináptico como postsináptico. Los presinápticos o autorreceptores se encuentran principalmente en las células de los núcleos del rafe, mientras que los receptores postsinápticos se encuentran principalmente en el hipocampo, *septum*, amígdala, corteza entorrinal y corteza cerebral (Newman-Tancredi, 2011); también, se han encontrado presentes en los astrocitos (Kettenmann y Ransom, 2013).

Algunos estudios muestran que las personas con trastornos asociados al estrés tienen alteraciones en los receptores 5-HT_{1A}, por ejemplo, personas con depresión mayor tienen un menor número de receptores 5-HT_{1A} (Savitz *et al.*, 2009), y personas con trastorno de pánico presentan alteración en el funcionamiento de estos los receptores (Nash *et al.*,

2008; Neumeister, 2004). Además, se encuentra un aumento de las conductas de ansiedad en ratones sin receptores 5-HT_{1A} (Gould, 1999).

Asimismo, el estrés crónico disminuye la sensibilidad y densidad de los autorreceptores 5-HT_{1A}, pero no de los receptores postsinápticos, lo que sugiere que su localización tiene un papel diferencial en la respuesta de estrés (Griffin, Skinner y Birkle, 2005; Laaris, Le Poul, Laporte, Hamon y Lanfumey, 1999; Mahar, Bambico, Mechawar y Nobrega, 2014).

Por otra parte, algunos de los antidepresivos, como los ATC, los IMAO y los ISRS, aumentan la señalización serotoninérgica a través de los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos (Savitz, Lucki y Drevets, 2009). Igualmente, en un estudio, se encontró un aumento de ARNm de 5-HT_{1A} en CPF e hipocampo, con la administración del

ATC clomipramina (Pitychoutis *et al.*, 2012). También se ha sugerido que el efecto ansiolítico de los fármacos antidepresivos involucra la desensibilización de los autorreceptores 5-HT_{1A} (Bristow, O'Connor, Watts, Duxon y Hutson, 2000; Muraki, Inoue y Koyama, 2008).

Análogamente, se ha encontrado que, a través de los receptores 5-HT_{1A}, la serotonina puede estimular la producción de neuronas en el giro dentado del hipocampo (Gould, 1999; Mahar, Bambico, Mechawar y Nobrega, 2014).

Dada la evidencia mencionada, estos receptores se han propuesto como un objetivo de tratamiento de diversos desórdenes asociados al estrés, aunque aún no está del todo claro el efecto que genera su estimulación (Newman-Tancredi y Kleven, 2011). De hecho,

existen resultados contradictorios con respecto al papel de estos receptores en la modulación del estrés, lo cual también está relacionado con la diversidad de modelos y fármacos utilizados para su investigación.

1.6 Fármacos: 8-OH-DPAT y WAY 100635

Dos fármacos que se han usado para estudiar la acción de los receptores 5HT_{1A} son el 8-OH-DPAT y el WAY 100635. El 8-OH-DPAT es un agonista selectivo de los receptores 5-HT_{1A} y agonista parcial de los receptores 5-HT₇, mientras que el WAY 100635 es un antagonista selectivo de los receptores 5-HT_{1A} y agonista de los receptores D4 (Burke, Advani, Adachi, Monteggia y Hensler, 2013; Forster *et al.*, 1995; Hensler y Durgam, 2001)

Algunos estudios han mostrado efecto de estos fármacos

en modelos de estrés. Como ejemplo, en uno de éstos, se encontró una disminución de la inmovilidad en nado forzado en ratas tratadas con hormona adrenocorticotrópica, con la administración de 8-OH-DPAT (Miyake, Kitamura, Miyazaki, Asanuma y Sendo, 2014). También se ha hallado una mejora en el aprendizaje con la administración crónica de 8-OH-DPAT (Malá *et al.*, 2013) y se ha sugerido un efecto ansiolítico con su administración (Carli y Samanin, 1988).

Del mismo modo, se han encontrado efectos antidepresivos y ansiolíticos con la administración de WAY 100635 (Barros *et al.*, 2003; Cao y Rodgers, 1997; Mendonça y Guimarães, 1996; Przegaliński, Moryl y Papp, 1995), y un impacto en la consolidación de la memoria (Sardari, Rezayof y Zarrindast, 2015).

Aunado a ello, en diversos estudios, se ha encontrado que la administración de WAY 100635 en conjunto con antidepresivos es efectiva para la facilitación del efecto terapéutico de éstos. Por ejemplo, en un estudio, se reportó que la administración conjunta de WAY 100635 con citalopram redujo la conducta de congelamiento en el test de miedo condicionado, comparado con la administración sola de citalopram (Muraki *et al.*, 2008).

También Bristow y sus colaboradores (2000) encontraron que el tratamiento combinado de fluoxetina con WAY 100635 por siete días tuvo un efecto más rápido en el test de interacción social que con la administración sola de fluoxetina. Los resultados de dichos estudios sugieren que WAY 100635 puede contribuir a acelerar el efecto de los fármacos antidepresivos a través del bloqueo de los autorreceptores 5-HT_{1A}.

Sin embargo, existen resultados contradictorios sobre el efecto de ambos fármacos en relación con el estrés. Hay investigaciones que no hallan efecto ansiolítico o antidepresivo con la sola administración de WAY 100635, sino sólo con su administración en conjunto con fármacos antidepresivos (Estrada-Camarena, López-Rubalcava y Fernández-Guasti, 2006; Muraki *et al.*, 2008). También hay estudios que no encuentran un efecto de 8-OH-DPAT en modelos de estrés (Bohmaker, Eyson, Yocca y Meller, 1993; Przegaliński *et al.*, 1995; Sipos, Bauman, Widholm y Kant, 2000) o que incluso hallan indicadores ansiogénicos (Mcblane y Handley, 1994).

1.7 Modelos animales en el estudio del estrés

Los modelos animales de estrés tienen un importante valor en la

investigación, ya que permiten entender los procesos y alteraciones asociadas y brindan la posibilidad de desarrollar tratamientos nuevos y más efectivos, así como estrategias de prevención (Ursano *et al.*, 2009).

Resulta relevante que los modelos animales tengan validez aparente, en cuanto a los fenotipos observables a nivel conductual o fisiológico; validez predictiva en cuanto a que los agentes farmacológicos logren reducir o aumentar los indicadores del estrés; y validez de constructo, respecto a las causas subyacentes y los procesos neurobiológicos implicados (Calhoon y Tye, 2015). De manera general, se pretende capturar una parte de la complejidad y las características conductuales asociadas, así como la influencia de una variedad de factores individuales que pueden determinar vulnerabilidad o resiliencia (Daskalakis *et al.*, 2013).

En la mayoría de los modelos animales de estrés, los animales son expuestos a una variedad de estresores. Entre los más usados, se encuentran descargas eléctricas, predadores naturales o exposición a estresores intensos, como nado forzado y restricción de movimiento (Daskalakis *et al.*, 2013; Kalueff y Tuohimaa, 2004a).

La batería de estrés crónico impredecible (CUSB, por sus siglas en inglés) consiste en 10 días durante los cuales los animales son expuestos a diferentes estresores: restricción de movimiento, nado en agua fría, cama inclinada o mojada, luz durante la noche y privación de agua. Con esta batería, los animales muestran indicadores conductuales de ansiedad y depresión, así como un aumento de corticosterona en sangre (Torres-Carrillo, 2019).

1.8 Planteamiento

Las investigaciones han mostrado que la exposición al estrés crónico puede disminuir la actividad serotoninérgica (Chaouloff, 1993; Griffin *et al.*, 2005; Mahar *et al.*, 2014); aumentar farmacológicamente la estimulación serotoninérgica en estas condiciones podría moderar los indicadores de ansiedad o depresión asociados con el estrés crónico a través de diversas vías.

También se ha encontrado que la exposición al estrés prolongado puede llegar a desensibilizar los autorreceptores 5HT_{1A} en roedores, posiblemente debido al incremento inmediato de serotonina después del estrés, o por un aumento de corticosterona (Laaris *et al.*, 1999). Sin embargo, este efecto se limita a ciertas regiones del cerebro en las que se ha estudiado, principalmente en el hipocampo, lo que puede influir prioritariamente en

ciertas conductas y contribuir a la discrepancia de resultados encontrados en las diferentes conductas medidas (Sipos *et al.*, 2000). Además, dicha desensibilización se ha encontrado ante estrés severo, pero no con el estrés medio (Burke *et al.*, 2013). De modo que 8-OH-DPAT y WAY 100635 podrían ejercer un efecto ansiolítico aumentando la serotonina tanto por vías presinápticas como postsinápticas.

Dado que los receptores 5-HT_{1A} se encuentran a nivel presináptico (autorreceptores) y postsináptico, su estimulación implica un complejo sistema de regulación. En primer lugar, se ha encontrado que los autorreceptores 5-HT_{1A} se activan con dosis más bajas de los fármacos (Muraki *et al.*, 2008), esto implica que la primera acción de un agonista 5-HT_{1A} sería la disminución de la serotonina disponible en el espacio sináptico.

No obstante, algunas investigaciones indican que los autorreceptores se desensibilizan al estimularlos con agonistas 5-HT_{1A}, lo que resulta en un incremento de la serotonina. De hecho, algunos estudios sugieren que la acción terapéutica de los agonistas 5-HT_{1A} es a través de la desensibilización de los autorreceptores (Rioja *et al.*, 2006; Shimizu, Hori, Ogino, Kawanishi y Hayashi, 2000).

Con dosis más altas de un agonista, se lograría la estimulación de los receptores postsinápticos, activando las neuronas serotoninérgicas. Entonces, la administración de un agonista 5-HT_{1A} lograría un incremento de la actividad de las neuronas serotoninérgicas.

Por otro lado, la administración de un antagonista 5-HT_{1A}, en dosis bajas, inhibiría la actividad de los autorreceptores, causando un

incremento de la serotonina disponible en el espacio sináptico. Asimismo, en diversos estudios se ha encontrado que la administración de WAY 100635 en conjunto con antidepresivos es efectiva para la facilitación del efecto terapéutico de éstos, posiblemente a través del bloqueo de los autorreceptores 5-HT_{1A} (Bristow *et al.*, 2000; Estrada-Camarena *et al.*, 2006; Muraki *et al.*, 2008).

Esto sugiere que WAY 100635 ejerce un efecto terapéutico a través del bloqueo de los autorreceptores, por la alta sensibilidad que presentan. De hecho, en un estudio, se encontró que el efecto ansiolítico no ocurre con dosis más altas (0.9 mg/kg) de WAY 100635, posiblemente debido a que en dosis altas llegan a antagonizar los receptores a nivel postsináptico (Cao y Rodgers, 1997).

Por lo tanto, la hipótesis general del presente trabajo es que la administración de 8-OH-DPAT como de WAY 100635 generarían un incremento de la actividad de las neuronas serotoninérgicas. Este efecto sería similar a lo que ocurre con algunos fármacos usados para el tratamiento de trastornos relacionados con el estrés, como los ISRS e IMAO, por lo que se esperaría una disminución de los indicadores asociados con la ansiedad y la depresión, que se vincularía específicamente con la estimulación de los receptores 5-HT_{1A}.

Dada la importancia de los receptores 5-HT_{1A}, conocer más sobre los efectos de su activación puede tener importantes implicaciones en la comprensión de las alteraciones asociadas con el estrés (Burke *et al.*, 2013). En el presente trabajo, se busca estudiar el efecto de la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} en un modelo de

estrés crónico impredecible. Se exploran los efectos de los fármacos serotoninérgicos 8-OH-DPAT y WAY 100635 en los indicadores conductuales de ansiedad y

depresión después de la exposición al estrés crónico impredecible.

II. MÉTODO

2.1 Animales

Se usaron 112 ratas Wistar macho de 3 meses de edad, aproximadamente, con un peso de entre 250 y 350 gramos al inicio de la prueba, experimentalmente ingenuas y nacidas en el bioterio de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Todos los animales tuvieron las mismas condiciones de alojamiento: 12 horas de luz, 12 horas de oscuridad y temperatura constante de 24 ± 1 °C. Todas las ratas tuvieron acceso a agua *ad libitum* y una hora al día de alimento.

El procedimiento fue aprobado por el comité de ética local para uso de animales experimentales. Se procuró minimizar la cantidad de animales y su sufrimiento, y se

siguieron las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 y los principios éticos de psicólogos y códigos de conducta de la American Psychology Association.

2.2 Batería de estrés

Se usó una batería de estrés crónico impredecible con una duración de 10 días consecutivos, en los cuales se presentaron los siguientes estresores: restricción de movimiento (restrictores de 20 cm de largo, 5 cm de ancho y 5 cm de alto; MED Associates Inc.[®]), cama mojada, cama inclinada, nado en agua fría, luz constante y privación de agua. La Tabla 1 describe la presentación y duración de los estresores.

Tabla 1. Batería de estrés crónico impredecible (CUSB) (Torres-Carrillo *et al.*, 2018)

Día	Procedimiento
1	Restrictor de movimiento durante 20 minutos (3 veces en el día: 9:00 horas; 14:00 horas; 19:00 horas).
2	Cama mojada durante 3 horas (12:00 horas); luz prendida durante la noche: 12 horas (22:00 horas).
3	Restrictor de movimiento durante 20 minutos (3 veces en el día: 9:00 horas; 14:00 horas; 19:00 horas).
4	Cama inclinada 45° durante 3 horas (15:00 horas); cama mojada durante la noche: 12 horas (22:00 horas).
5	Nado en agua fría (16 °C) durante 5 minutos (13:00 horas); luz prendida durante la noche: 12 horas (20:00 horas).
6	Cama mojada durante 3 horas (12:00 horas); privación de agua noche: 12 horas (22:00 horas).
7	Restrictor de movimiento durante 20 minutos (3 veces en el día: 9:00 horas; 14:00 horas; 19:00 horas).
8	Cama inclinada 45° durante 3 horas (15:00 horas); cama mojada noche 12 horas (21:00 horas).
9	Nado en agua fría (16 °C) durante 5 minutos (13:00 horas); luz prendida durante la noche 12 horas (20:00 horas).
10	Restrictor de movimiento durante 20 minutos (3 veces en el día: 9:00 horas; 14:00 horas; 19:00 horas).

2.3 Fármacos

Se usó 8-OH-DPAT hidrobromide (agonista 5-HT_{1A}, 7, Tocris®) en las dosis de 0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg y WAY 100635 (antagonista 5-HT_{1A} y agonista D4, Tocris®) en las dosis de 0.05, 0.1 y 0.2 mg/kg. La administración se realizó con jeringas de insulina DB Ultra Fine® por vía

intraperitoneal con solución salina al 0.9 % como vehículo (1:1), durante 7 días. Únicamente se administraron los fármacos en los grupos experimentales correspondientes, en el resto se administró solución salina al 0.9 %.

2.4 Diseño experimental

Las 112 ratas fueron divididas en doce grupos: Control, CUSB, Vehículo, 8-OH-DPAT (tres grupos; uno por dosis) WAY 100635 (tres

grupos; uno por dosis), CUSB + 8-OH-DPAT, CUSB + WAY 100635, CUSB + 8-OH-DPAT + WAY 100635 (ver Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de animales en los grupos en el diseño experimental

Grupo	Batería de estrés	Fármaco	Dosis	Animales
CUSB	Estrés Crónico Impredecible (CUSB)	Ninguno		9
Vehículo		Solución salina		9
CUSB + 8-OH-DPAT		8-OH-DPAT	0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg	27
CUSB + WAY 100635		WAY 100635	0.05, 0.1, 0.2 mg/kg	30
CUSB + 8-OH-DPAT + WAY 100635		8-OH-DPAT + WAY 100365	1.0 + 0.1 mg/kg	9
Control	Ninguna	Ninguno		9
8-OH-DPAT		8-OH-DPAT	1.0 mg/kg	9
WAY 100635		WAY 100635	0.1 mg/kg	10
			12 grupos*	112 animales

*Cada dosis del 8-OH-DPAT y WAY 100635 se administró en un grupo de ratas distinto.

Todos los grupos fueron medidos en cinco pruebas conductuales (ver más adelante: sección 2.5 *Pruebas conductuales*) realizadas de manera contralanceada intragrupos. La Figura 3 muestra un esquema del diseño experimental en los diferentes grupos.

Los grupos control (n = 9) y CUSB (n = 9) no fueron administrados con ningún fármaco, el grupo CUSB fue sometido a la batería de estrés crónico impredecible, con el propósito de medir el efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible en las diferentes pruebas conductuales.

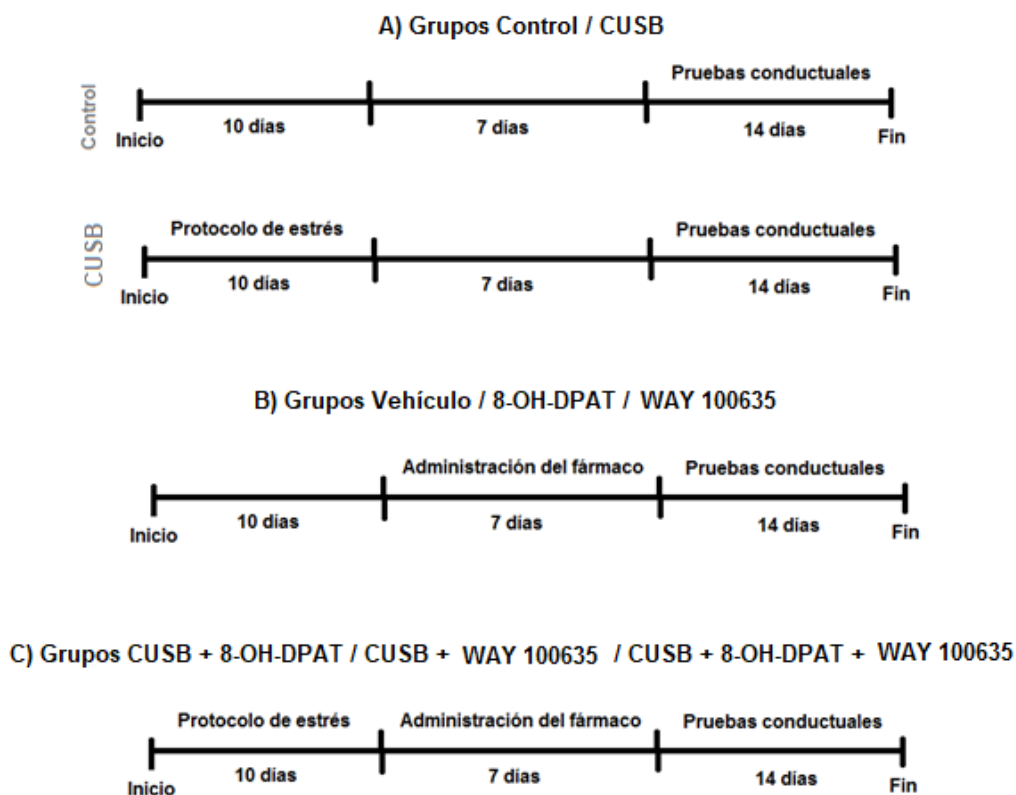


Figura 3. Diseño experimental. A) Tratamiento para los grupos control y CUSB. B) Tratamiento para los grupos con la sola administración de vehículo, 8-OH-DPAT o WAY 100635. C) Tratamiento para los grupos CUSB + 8-OH-DPAT, CUSB + WAY 100635 y CUSB + 8-OH-DPAT + WAY 100635. Ver detalles en el texto.

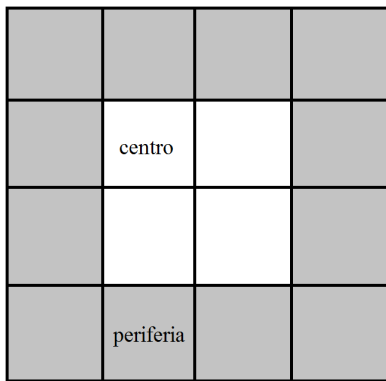
Los grupos 8-OH-DPAT (n = 9) y WAY 100635 (n = 9) no fueron sometidos a la batería de estrés crónico impredecible, sólo se les administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT o 0.1 mg/kg de WAY 100635, respectivamente, con el propósito de medir el efecto de la sola administración de los fármacos en las diferentes pruebas conductuales.

Los grupos CUSB + 8-OH-DPAT (n = 9 por dosis), CUSB + WAY 100635 (n = 10 por dosis) y CUSB + 8-OH-DPAT + WAY 100635 (n = 10) fueron sometidos a la batería de estrés crónico impredecible y se les administró 8-OH-DPAT (0.5, 1.0 o 2.0 mg/kg), WAY 100635 (0.05, 0.1 o 0.2 mg/kg) o 8-OH-DPAT (1.0 mg/kg) y WAY 100635 (0.1 mg/kg),

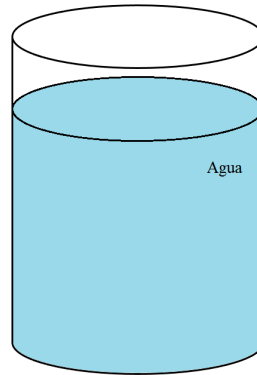
respectivamente, con el propósito de medir el efecto de la administración de las diferentes dosis de los fármacos junto con la exposición al estrés en las diferentes pruebas conductuales.

2.5 Pruebas conductuales

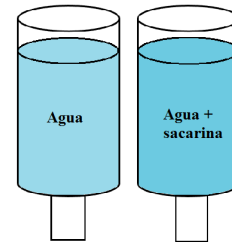
Todas las pruebas conductuales se llevaron a cabo en la Facultad de Psicología de la UNAM y fueron videograbadas para su análisis posterior con una cámara Panasonic® Lumix DMC-G3 o con una cámara Web Microsoft® LifeCam HD3000 (a excepción de la prueba de preferencia de sacarina). En la Figura 4, se encuentra un esquema de los materiales usados en cada una de las pruebas conductuales que se describen a continuación.



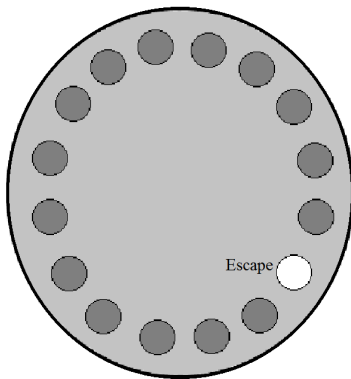
CAMPO ABIERTO



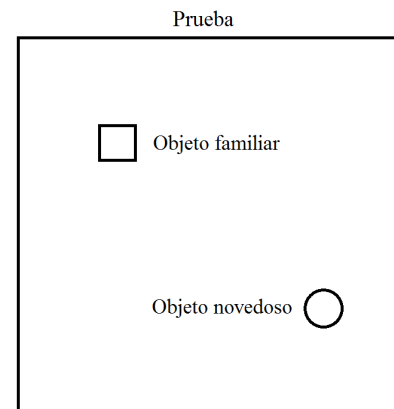
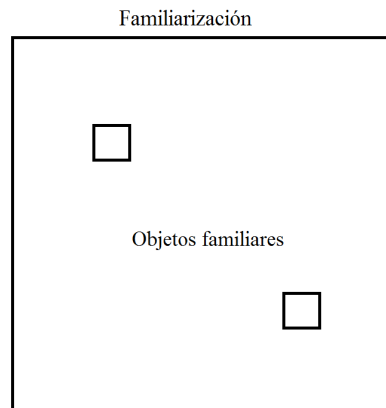
NADO FORZADO



PREFERENCIA DE SACARINA



LABERINTO DE BARNES



RECONOCIMIENTO DE OBJETOS

Figura 4. Esquema de los materiales usados en las pruebas conductuales.

2.5.1 Campo abierto

La prueba de campo abierto consistió en colocar a los animales de manera individual en una caja de campo abierto (100 cm de largo, 100 cm de ancho y 45 cm de alto) con 16 cuadrantes, durante 5 minutos. Los

animales eran colocados en el centro del campo al inicio de la sesión. Las conductas registradas fueron: cruces orilla (número de veces que cruzaba por uno de los cuadrantes de la orilla del campo), cruces centro (número de veces que cruzaba por uno de los cuadrantes del centro del campo),

tiempo pasado en la orilla y en el centro del campo, inmovilidad (ausencia de movimiento por más de 1 segundo) y acicalamiento (conductas de aseo distintivas de su especie, tales como movimientos de limpieza de patas, lavado facial, limpieza corporal y de extremidades y cola).

Esta prueba se basa en la preferencia de los roedores por los lugares ocultos; el hecho de que los animales pasen más tiempo en la orilla del campo, así como que pasen más tiempo en inmovilidad, se consideran indicadores de ansiedad (Blanchard, Defensor y Blanchard, 2010; Burgado *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2015; Sestakova, Puzserova, Kluknavsky y Bernatova, 2013). Una disminución del acicalamiento también se considera un indicador de ansiedad, ya que ésta es una conducta no defensiva (Whishaw, Bergdall y Kolb, 2006). Sin embargo, la medición de acicalamiento debe

interpretarse en conjunto con las otras conductas y pruebas conductuales, pues algunos estudios han sugerido que la conducta de acicalamiento puede ser desencadenada como una medida para reducir el *arousal* en situaciones de estrés (Kalueff y Tuohimaa, 2004b).

2.5.2 Nado forzado

La prueba de nado forzado se llevó a cabo colocando a las ratas de forma individual en cilindros de plástico (45 cm de ancho y 32 cm de diámetro) llenos de agua a 23-25 °C hasta los 32 cm de altura, de manera que el animal no pudiera apoyarse en el fondo del cilindro ni escapar de éste. La primera sesión de la prueba consistió en 15 minutos en los que se colocó a los animales en el cilindro con agua (pretest). Después de 24 horas, se realizó una sesión con 5 minutos de duración (test). Al final de cada sesión, las ratas fueron

sacadas del cilindro y secadas con toallas.

Las conductas analizadas en la sesión de test fueron nado (natación activa, moverse en el cilindro, bucear), escalamiento (movimientos activos con las patas delanteras dirigidos contra las paredes del cilindro) e inmovilidad (flotar, sólo realizar los movimientos necesarios para mantener la cabeza fuera del agua).

Esta prueba ha sido ampliamente utilizada en el estudio de la depresión y los fármacos antidepresivos. Su uso extendido permite contrastar fácilmente los resultados entre los diferentes grupos de investigación y se ha encontrado cierta consistencia en que más tiempo en inmovilidad y menos de nado o escalamiento son indicadores de desesperanza aprendida; en muchas ocasiones, estos indicadores se complementan

con los de otros test que ayudan a interpretar los resultados (Can *et al.*, 2011).

2.5.3 Preferencia de sacarina

En la prueba de preferencia de sacarina, se usaron bebederos para roedor con capacidad de 300 ml. Se midió el consumo basal de agua (día 1) y de sacarina (día 2) durante 24 horas (iniciando a las 18:30 horas), durante las cuales tuvieron acceso a una botella de 250 ml de agua pura o de agua con sacarina (1 g por cada 100 ml de agua), respectivamente. Al finalizar las 48 horas, se presentaron dos botellas con 250 ml de agua durante 1 hora (19:00-20:00 horas), seguido de la privación de líquidos durante 24 horas (inicio a las 20:00 horas).

Después de 24 horas de privación de líquido, se realizó la prueba de dos botellas, colocando dos botellas con 250 ml, una de ellas

con agua y la otra con agua con sacarina. Se midieron los mililitros de líquido que quedaron al final de la prueba. En todos los casos, las botellas con el líquido fueron colocadas en su caja hogar y se contrabalanceó la posición de la botella a la derecha y a la izquierda. Se calculó la preferencia de sacarina (ps) a partir de la siguiente relación:

$$ps = [(ml \text{ de sacarina consumida} - ml \text{ de agua consumidos}) / \text{total de líquido consumido}]$$

La prueba de preferencia de sacarina ha sido ampliamente usada como un test de anhedonia: una disminución en la preferencia de sacarina se considera un indicador de anhedonia (Liu *et al.*, 2018).

2.5.4 Laberinto de Barnes

Esta prueba se llevó a cabo en un laberinto de Barnes, que consiste en una base plana de forma circular de

70 cm de diámetro y 95 cm de distancia al suelo, que cuenta con 16 agujeros de 4 cm de diámetro, dispuestos en la orilla de la circunferencia del laberinto y con 4 cm de distancia entre ellos, todos los cuales estaban cerrados, excepto uno de ellos (agujero de escape). En la primera sesión (familiarización), se colocó a los animales de manera individual en el centro del laberinto y, al mismo tiempo, se prendió una luz intensa directamente sobre el laberinto (estímulo aversivo). Se llevó al animal cuidadosamente al agujero de escape y, una vez en él, se apagó el estímulo aversivo, se permitió al animal quedarse adentro del agujero de escape por 2 minutos, se limpió la superficie del laberinto y se rotó la ubicación del agujero de escape antes de colocar a otro animal.

Después de 24 horas, se llevó a cabo la segunda sesión (entrenamiento). Con cada animal, se llevaron a cabo cuatro ensayos de 3

minutos, con un intervalo entre ensayos de 15 minutos, aproximadamente. Se colocó a los animales de manera individual en el centro del laberinto y, de forma simultánea, se prendió una luz intensa directamente sobre el laberinto (estímulo aversivo), se permitió que el animal estuviera en el laberinto de manera libre y, cuando llegaba al agujero de escape, se apagaba el estímulo aversivo y se le permitía quedarse en el agujero por 1 minuto. Si el animal no llegaba en 3 minutos al agujero de escape, se le trasladaba con cuidado a la entrada del agujero y se le permitía quedarse ahí por 1 minuto.

Después de 24 horas, se llevó a cabo la tercera sesión (test), en la que se repitió el procedimiento de la sesión de entrenamiento, con la única diferencia de que, una vez que los animales llegaban al agujero de escape, concluía el ensayo, y los animales que no llegaban a este

agujero después de 3 minutos eran retirados del laberinto.

Se analizó el tiempo que los animales tardaron en llegar al agujero de escape en la sesión de test y la frecuencia de aproximaciones a los agujeros que no eran el escape (errores). Un mayor tiempo en llegar al agujero de escape y más número de errores se relacionan con una deficiencia en la memoria espacial (Paul, Magda y Abel, 2009; Phillips, Pastor, Scibelli, Reed y Tarragon, 2011).

2.5.5 Reconocimiento de objetos

La prueba de reconocimiento de objetos se realizó en la caja de campo abierto, en la primera y segunda sesión (familiarización), con un intervalo de 24 horas entre cada una. Se colocaron dos objetos iguales en forma, tamaño y textura (dos cubos de policarbonato de 6 cm

de largo, ancho y alto, de color rojo) dispuestos en dos esquinas opuestas de la caja, a 25 cm de separación por cada pared, contrabalanceando la posición de los objetos entre sujetos. Se colocó a los animales de manera individual en la caja durante 5 minutos.

Después de 24 horas, se llevó a cabo la tercera sesión (test), en la que se cambió uno de los objetos iguales por uno novedoso, del mismo tamaño, pero con diferente forma, textura y color (un prisma rectangular de madera de 1.5 cm de largo, 2 cm de ancho y 10 cm de alto, color verde). Se registró el tiempo que los animales ocuparon para explorar el objeto familiar y el novedoso, considerando las conductas de aproximación, olfateo y contacto con el objeto. En todos los casos, se limpió el campo abierto y los objetos antes de colocar a otro animal en él.

Esta prueba se basa en la preferencia de los roedores por los objetos novedosos, e implica reconocer los objetos familiares y recordar la ubicación espacial de ambos objetos (Calhoun y Tye, 2015; Morici, Bekinschtein y Weisstaub, 2015).

2.6 Análisis estadísticos

Todos los resultados se analizaron con el Software SigmaPlot, en su versión 15 (Systat Software Inc.®). Los resultados representan la media y el error estándar, excepto en la prueba de preferencia de sacarina, en la que se obtuvo el índice de preferencia (mililitros de sacarosa consumidos menos los mililitros de agua consumidos, divididos entre los mililitros totales de líquido consumido).

Los datos de los grupos controles para analizar el efecto de la aplicación de la batería de estrés

crónico impredecible en las diferentes pruebas fueron analizados con una prueba t de Student para muestras independientes.

Los datos de los grupos a los que se les administró el fármaco agonista o antagonista que no se expusieron a la batería de estrés fueron analizados usando una prueba t de Student para muestras independientes para el grupo control (n = 9), en comparación con el grupo control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT (n = 9) o 0.1 mg/kg de WAY 100635 (n = 9).

Finalmente, para analizar el efecto de la administración de cada fármaco en ratas expuestas al estrés, se analizaron los datos de los grupos sometidos a la batería de estrés crónico impredecible junto con el

fármaco agonista o antagonista (8-OH-DPAT y WAY 100635) solos o combinados, usando un ANOVA de una vía para medidas independientes, considerando el factor de tratamiento (dosis administradas) seguido de la prueba Post Hoc Tukey.

En todos los casos, antes del análisis, se verificó que los datos cumplieran con los supuestos de normalidad y varianzas para realizar una prueba paramétrica (ANOVA o t de Student). Para los casos en los que falló alguno de los supuestos, se realizó su equivalente en un análisis no paramétrico (Kruskal-Wallis o Mann-Whitney) y se encuentra reportado en los resultados. En todos los casos, sólo se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

III. RESULTADOS

3.1 GRUPOS CONTROL Y CUSB

3.1.1 Campo abierto

Los animales del grupo experimental pasaron más tiempo en la orilla ($\bar{x} = 287.66$) que el grupo control ($\bar{x} = 276.22$) y esas diferencias fueron estadísticamente significativas ($t = -3.430$, $df = 16$, $p < 0.01$); también se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($t = 3.088$, $df = 16$, $p < 0.01$) en el tiempo que los animales del grupo experimental pasaron en el centro del campo abierto ($\bar{x} = 22.66$) con respecto al grupo sin estrés ($\bar{x} = 12.33$) (Figura 5).

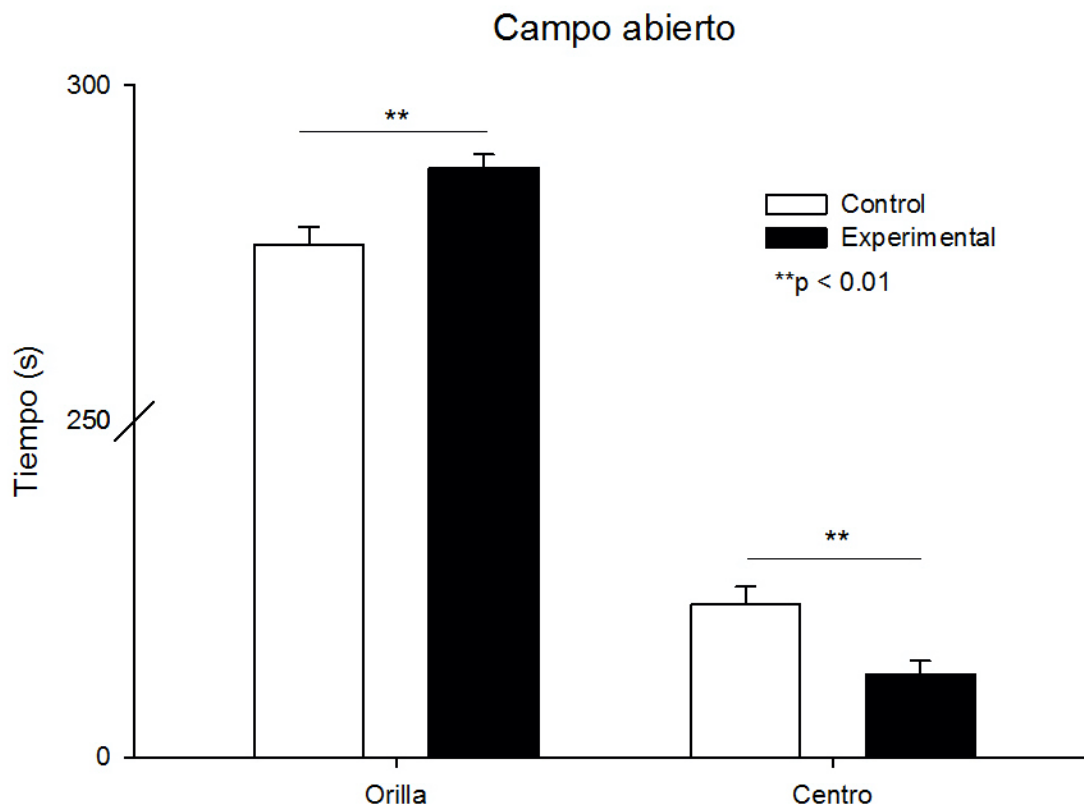


Figura 5. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible en el tiempo pasado en la orilla y centro del campo abierto. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control ($n = 9$) y el experimental ($n = 9$).

En cuanto a la frecuencia total de cruces en el campo abierto, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($t = 1.617$, $df = 16$, $p > 0.05$) (ver Figura 6).

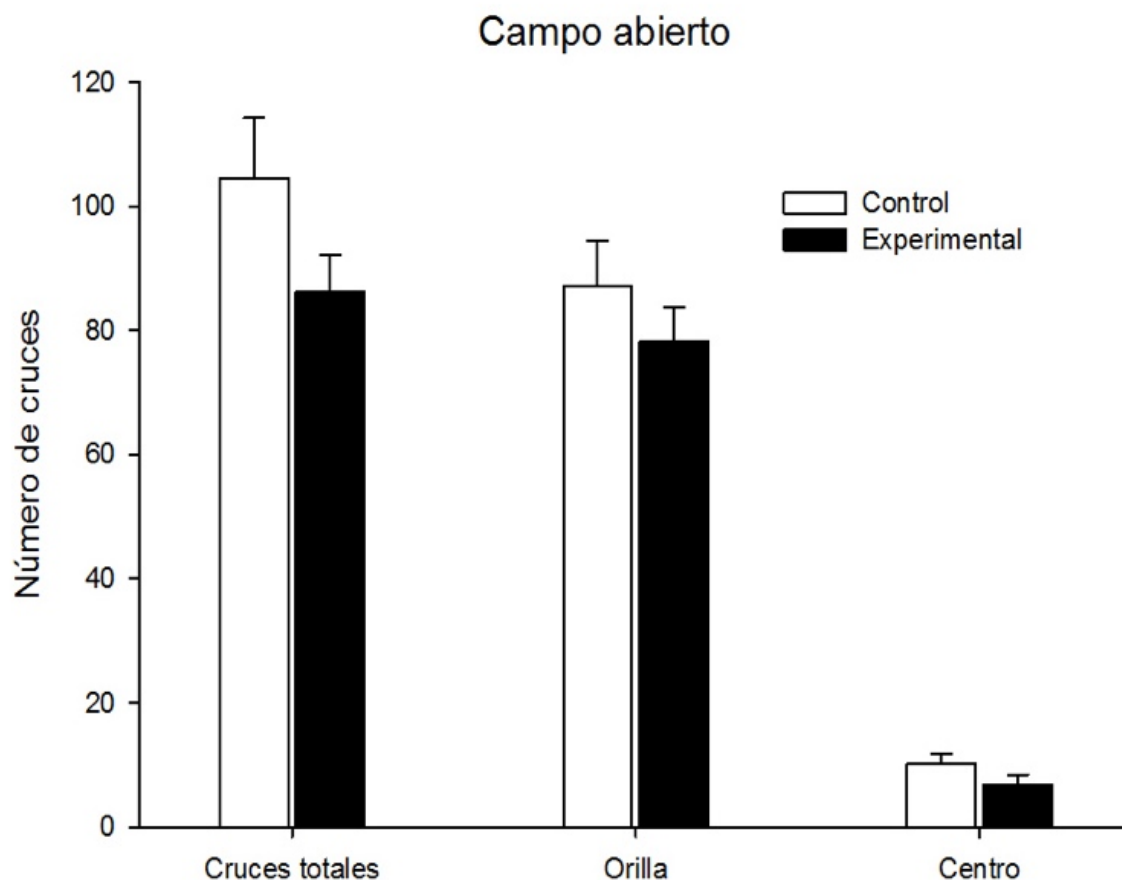


Figura 6. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible en los cruces por la orilla, por el centro y los cruces totales del campo abierto. La figura muestra el promedio de número de cruces para el grupo control ($n = 9$) y el experimental ($n = 9$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de acicalamiento ($t = 0.484$, $df = 16$, $p > 0.05$), pero sí en el tiempo de inmovilidad ($U = 2.500$, $n_1 = n_2 = 9$, $p < 0.001$; Mann-Whitney) entre el grupo control y el grupo sometido al estrés (ver Figura 7). El grupo experimental ($\bar{x} = 20.77$; $Me = 17$) pasó más tiempo en inmovilidad que el grupo control ($\bar{x} = 1.33$; $Me = 0$).

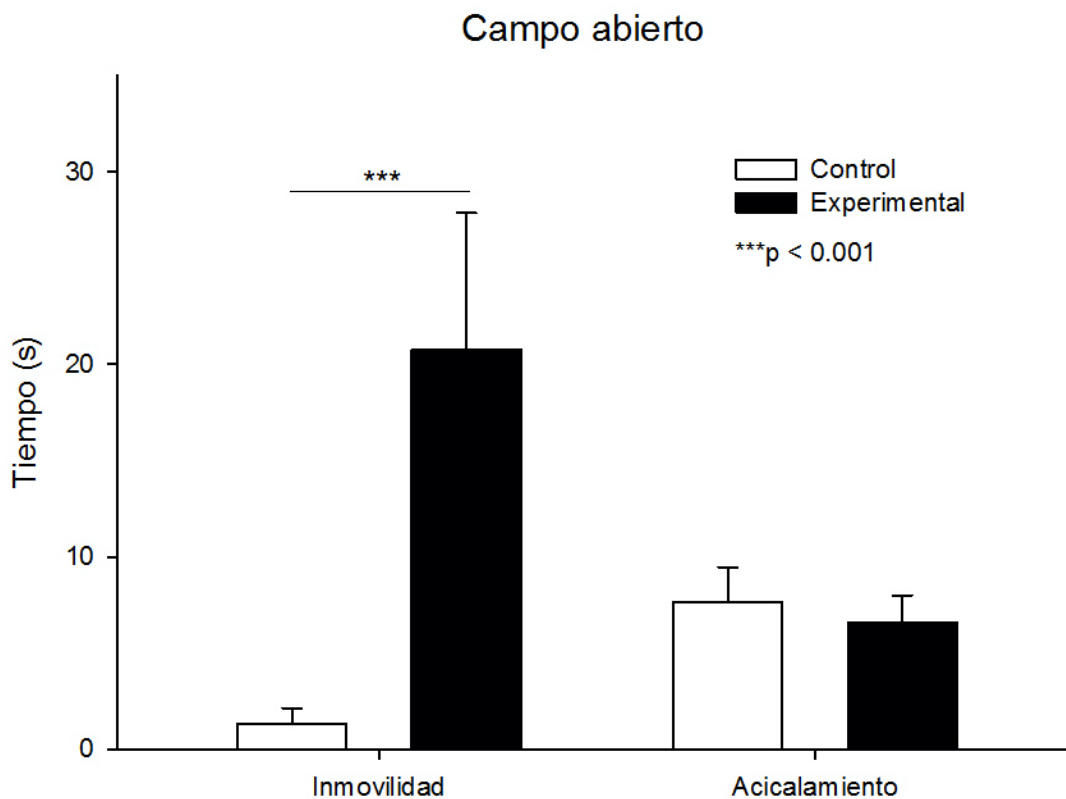


Figura 7. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible en las conductas de inmovilidad y acicalamiento durante la prueba de campo abierto. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control ($n = 9$) y el experimental ($n = 9$).

3.1.2 Nado forzado

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de inmovilidad ($t = -4.716$, $df = 16$, $p < 0.001$) entre el grupo control ($\bar{x} = 92.22$) y el grupo experimental ($\bar{x} = 178.33$), pero no en las conductas de nado ($t = 178.33$, $df = 16$, $p > 0.05$) ni escalamiento ($U = 22.500$, $n_1 = n_2 = 9$, $p > 0.05$; Mann-Whitney) (ver Figura 8). Más tiempo en inmovilidad ha sido interpretado como un indicador de desesperanza aprendida (Can *et al.*, 2011).

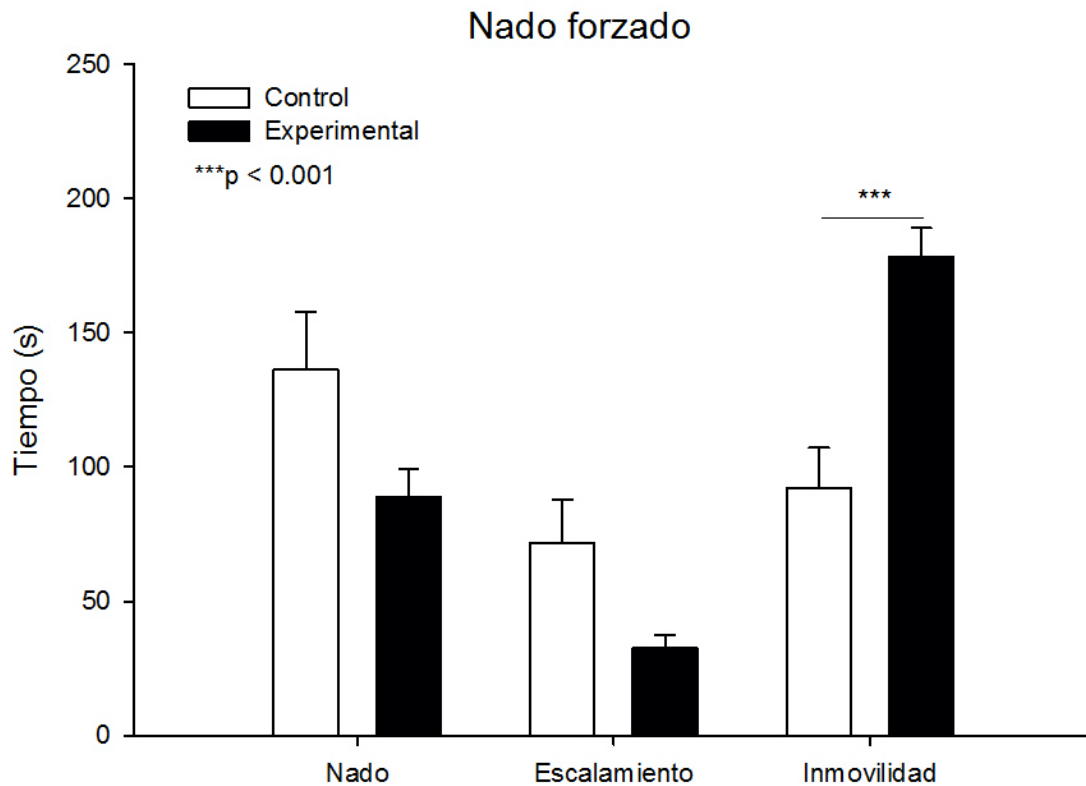


Figura 8. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible en las conductas de nado, escalamiento e inmovilidad durante la prueba de nado forzado. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control ($n = 9$) y el experimental ($n = 9$).

3.1.3 Preferencia de sacarina

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la preferencia de sacarina ($t = -0.0860$, $df = 16$, $p > 0.05$) entre el grupo control y el grupo experimental (Figura 9).

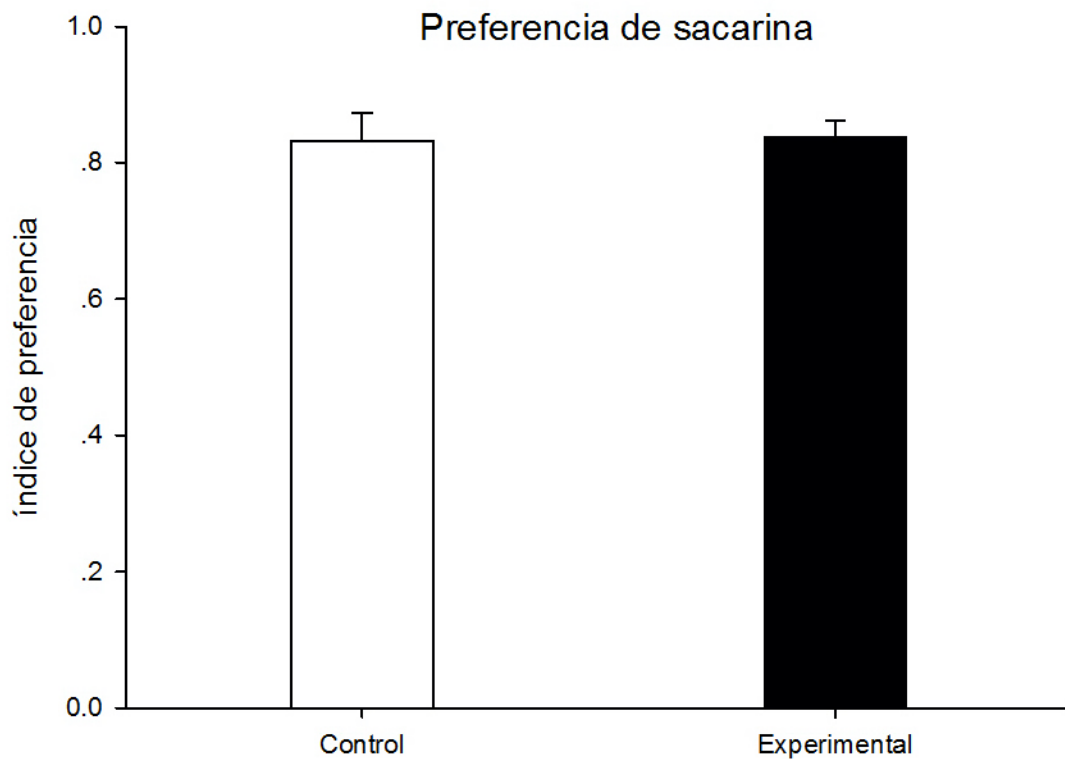


Figura 9. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible en el índice de preferencia de sacarina en la prueba de dos botellas. La figura muestra el valor de los mililitros de sacarosa consumidos menos los mililitros de agua consumidos, divididos entre los mililitros totales de líquido consumido, para el grupo control ($n = 9$) y el experimental ($n = 9$).

3.1.4 Laberinto de Barnes

Los animales del grupo experimental tardaron más tiempo ($\bar{x} = 41.16$, $Me = 30.5$) en llegar al agujero de escape que los animales del grupo control ($\bar{x} = 16.33$, $Me = 4$) y estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($U = 250.500$, $n_1 = n_2 = 36$, $p < 0.001$; Mann-Whitney) (Figura 10).

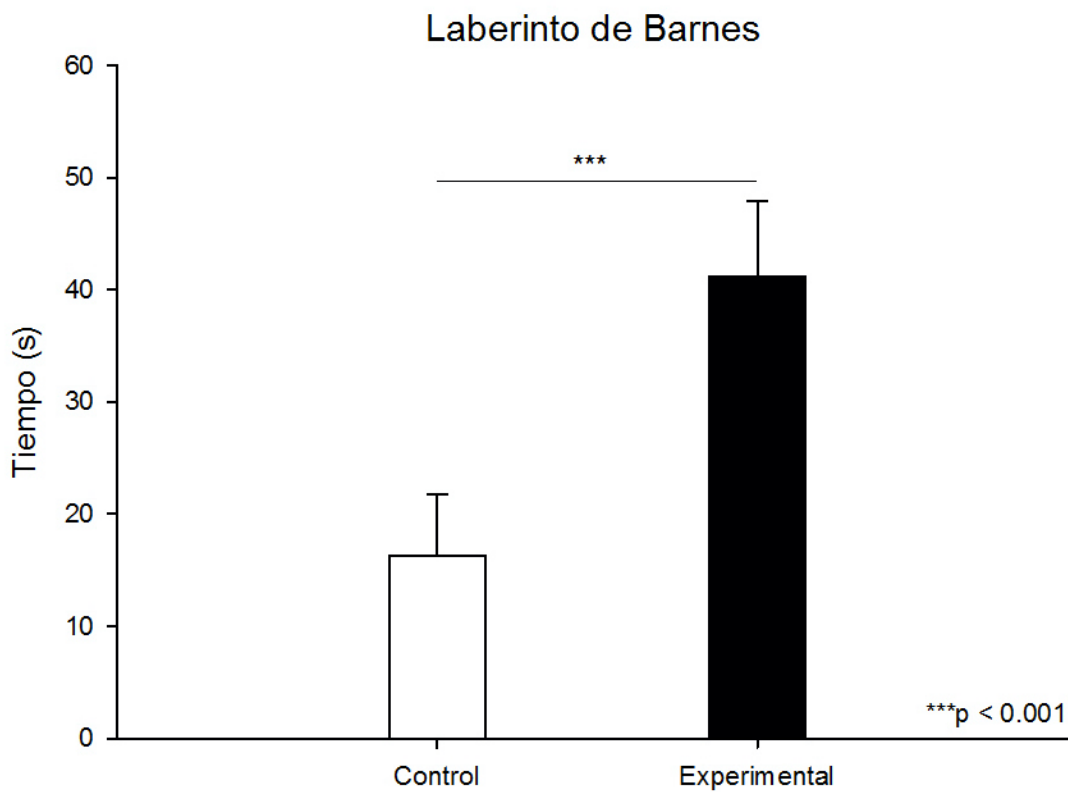


Figura 10. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible en tiempo para alcanzar el agujero de escape en el laberinto de Barnes. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control ($n = 9$) y el experimental ($n = 9$).

También se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($U = 222.000$, $n_1 = n_2 = 36$, $p < 0.001$; Mann-Whitney) en número de errores en la prueba. Los animales del grupo experimental cometieron más errores ($\bar{x} = 7.47$, $Me = 6$) que los animales control ($\bar{x} = 1.77$, $Me = 0$) (ver Figura 11). Estos indicadores se han interpretado como una deficiencia en la memoria espacial (Paul *et al.*, 2009; Phillips *et al.*, 2011).

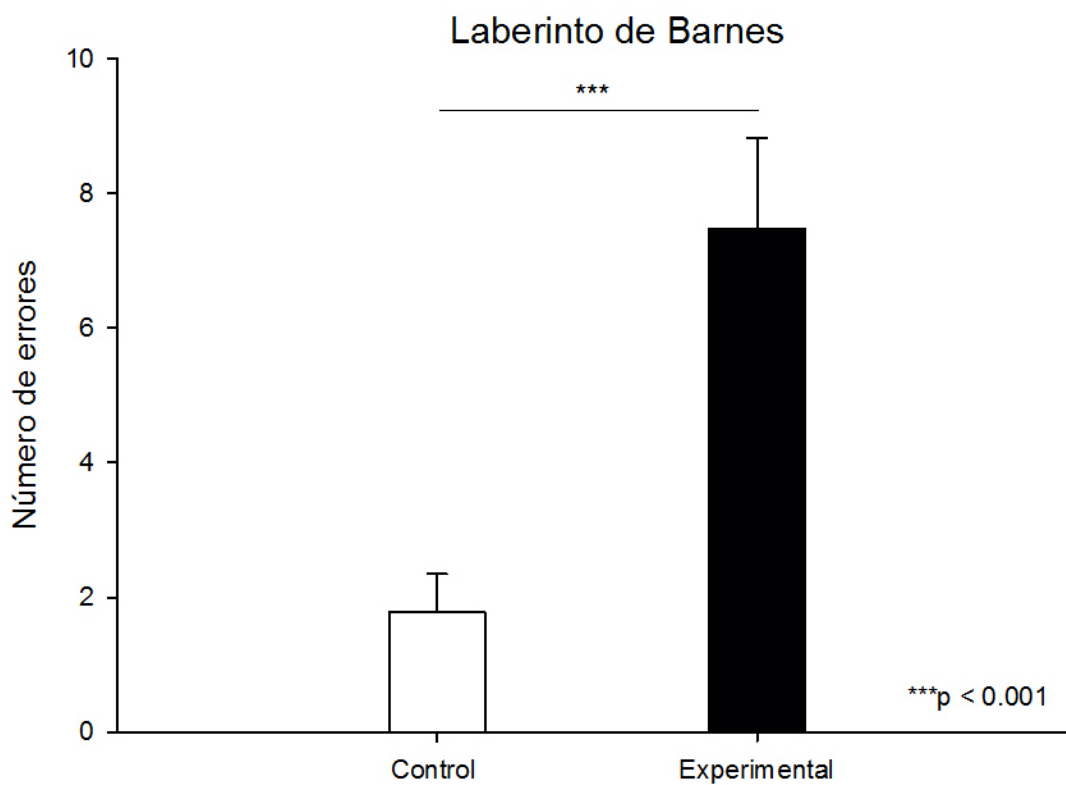


Figura 11. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible en número de errores cometidos (agujeros que el animal tocaba antes de alcanzar el agujero de escape) en el laberinto de Barnes. La figura muestra el promedio del número de errores para el grupo control ($n = 9$) y el experimental ($n = 9$).

3.1.5 Reconocimiento de objetos

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($t = -3.100$, $df = 16$, $p < 0.01$) en el tiempo de exploración del objeto familiar: el grupo experimental pasó más tiempo ($\bar{x} = 33.88$) en el objeto familiar que el grupo control ($\bar{x} = 11.11$), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de exploración del objeto novedoso ($t = -0.544$, $df = 16$, $p > 0.05$) (ver Figura 12).

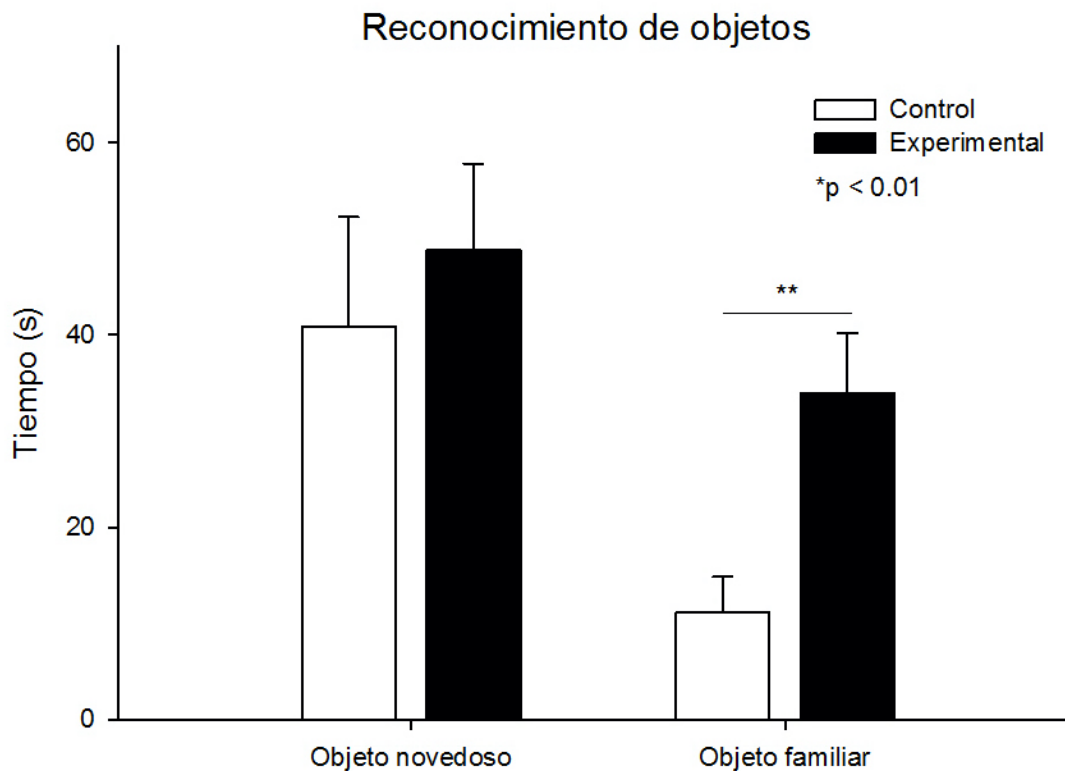


Figura 12. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible en tiempo de exploración del objeto novedoso y el familiar durante la prueba de reconocimiento de objetos. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control ($n = 9$) y el experimental ($n = 9$).

3.2 GRUPOS CUSB + 8-OH-DPAT

3.2.1 Campo abierto

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en la orilla ($H = 8.196$, $df = 3$, $p < 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía) y centro ($H = 9.556$, $df = 3$, $p < 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía) del campo abierto. Se encontró que los animales a los que se les administró 0.5 mg/kg de 8-OH-DPAT pasaron menos tiempo en la orilla ($\bar{x} = 251.44$, $Me = 260$) y más tiempo en el centro ($\bar{x} = 48.55$, $Me = 40$) con respecto al grupo al que se le administró vehículo ($\bar{x} = 280.88$, $Me = 286$, orilla; $\bar{x} = 19.11$, $Me = 14$, centro) (ver Figura 13).

También se hallaron diferencias entre los animales a los que se les administró 0.5 mg/kg de 8-OH-DPAT y a los que se les administró 2.0 mg/kg de 8-OH-DPAT, los cuales pasaron más tiempo en la orilla ($\bar{x} = 288.44$, $Me = 287$) y menos tiempo en el centro ($\bar{x} = 11.55$, $Me = 13$) (ver Figura 13).

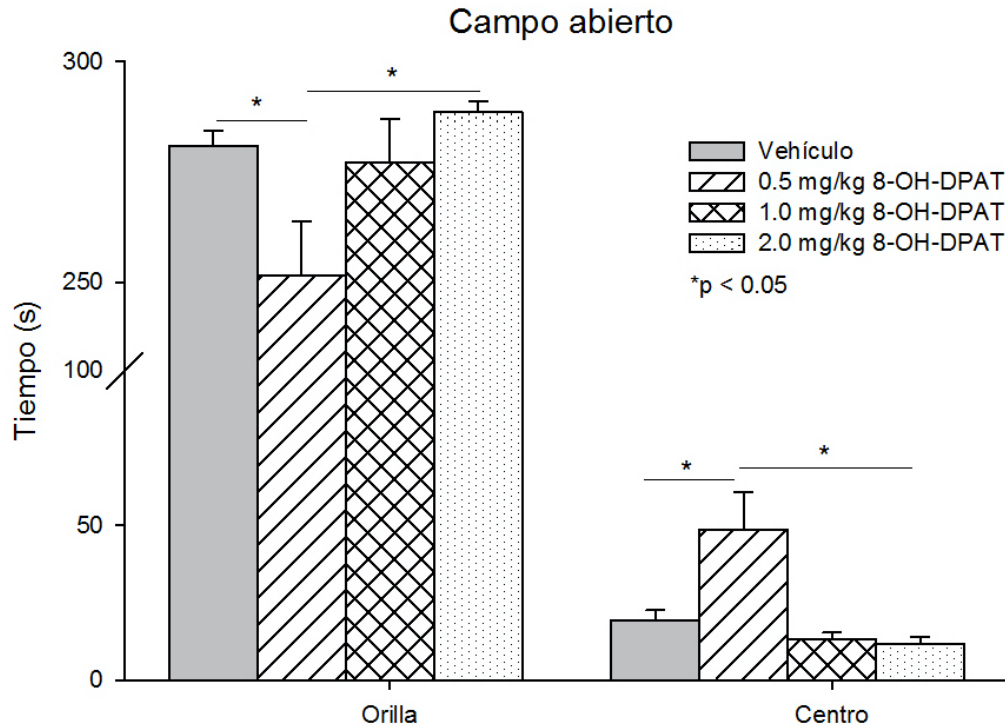


Figura 13. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de 8-OH-DPAT en el tiempo pasado en la orilla y centro del campo abierto. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo al que se le administró solución salina y para cada una de las dosis administradas de 8-OH-DPAT (n = 9 por dosis).

Como se muestra en la Figura 14, en el caso del número total de cruces, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de cruces en el centro ($F_{3,32} = 3.863$, $p < 0.01$) entre la administración de la dosis 0.5 mg/kg ($\bar{x} = 48.55$) con respecto a la administración de 1.0 mg/kg ($\bar{x} = 13$) y 2.0 mg/kg ($\bar{x} = 11.55$) de 8-OH-DPAT, pero no con respecto al grupo al que se le administró vehículo, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el número de cruces totales ($F_{3,32} = 1.098$, $p > 0.05$) ni en la orilla del campo abierto ($F_{3,32} = 2.950$, $p > 0.05$).

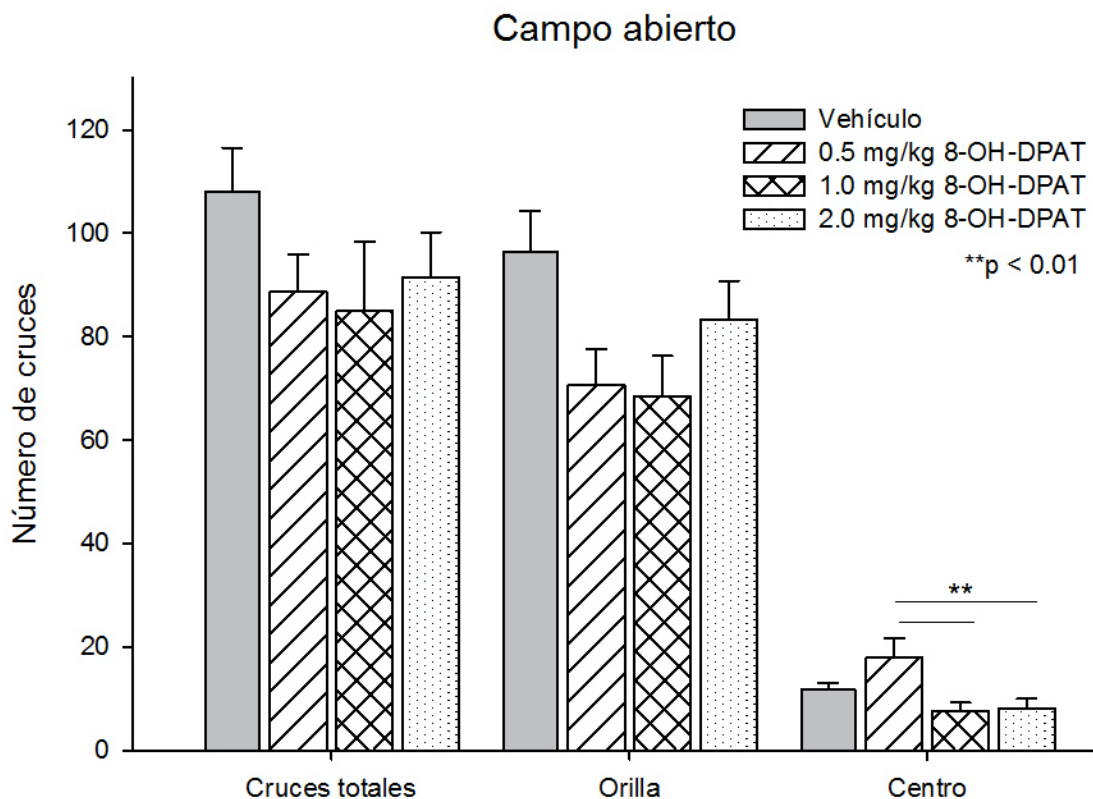


Figura 14. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de 8-OH-DPAT en los cruces por la orilla, por el centro y los cruces totales del campo abierto. La figura muestra el promedio de número de cruces para el grupo al que se le administró solución salina ($n = 9$) y para cada una de las dosis administradas de 8-OH-DPAT ($n = 9$ por dosis).

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en acicalamiento ($H = 12.468$, $df = 3$, $p < 0.01$; Kruskal-Wallis de una vía): el grupo al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT mostró más tiempo ($\bar{x} = 26.33$; $Me = 19$) en acicalamiento con respecto al grupo al que se le administró vehículo ($\bar{x} = 6.44$; $Me = 5$) y al grupo al que se le administró 0.5 mg/kg de 8-OH-DPAT ($\bar{x} = 7.44$; $Me = 4$) (Figura 15).

En el caso de la inmovilidad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el análisis ($H = 7.636$; $df = 3$, $p < 0.05$;

Kruskal-Wallis de una vía). Sin embargo, se observa una clara tendencia de menor tiempo en inmovilidad en los grupos a los que se les administró el fármaco, por lo que se realizó una prueba t de Student para muestras independientes entre el grupo al que se le administró vehículo y a los que se les administró el fármaco en las tres dosis. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($t = 2.876$, $df = 16$, $p < 0.01$) entre el tiempo pasado por el grupo con vehículo ($\bar{x} = 22.11$) y el grupo al que se le administró 2.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($\bar{x} = 5.22$) (Figura 15).

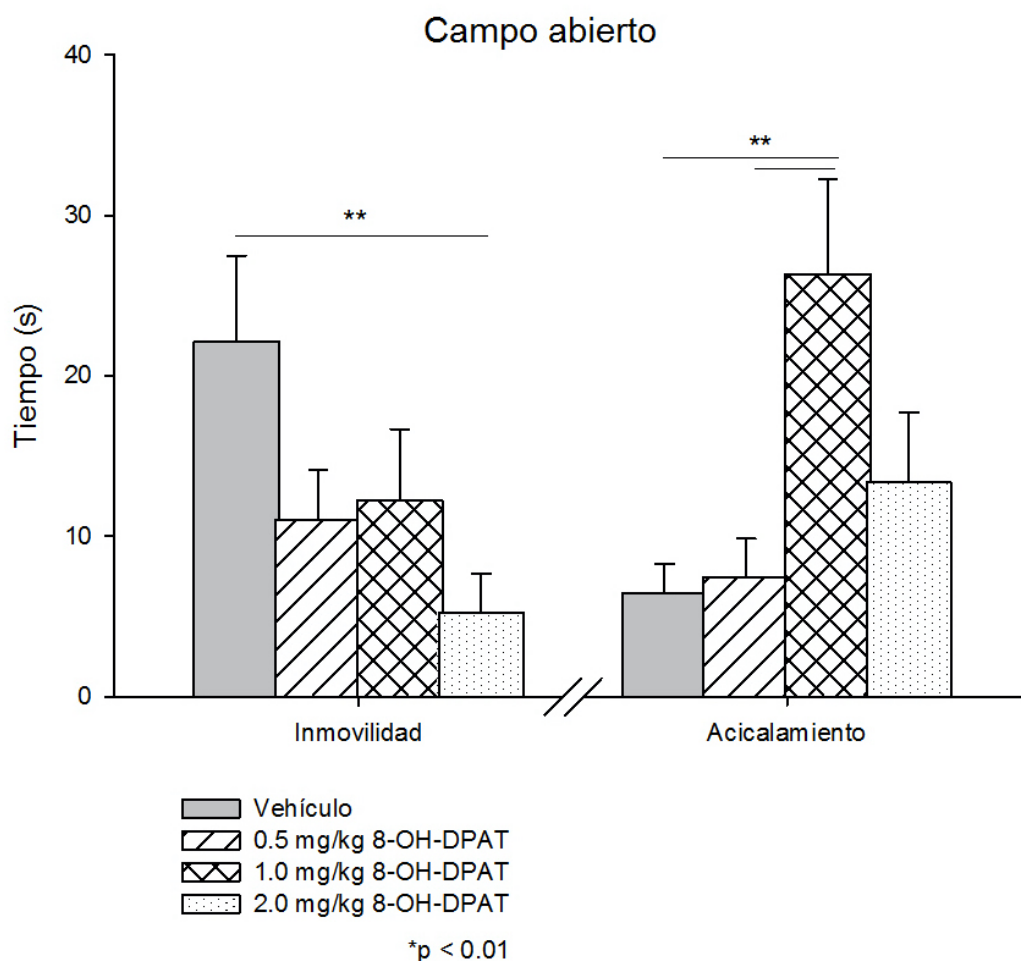


Figura 15. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de 8-OH-DPAT en las conductas de inmovilidad y acicalamiento durante la prueba de campo abierto. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo al que se le administró la solución salina ($n = 9$) y para cada una de las dosis administradas de 8-OH-DPAT ($n = 9$ por dosis).

3.2.2 Nado forzado

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las conductas de nado ($F_{3,32} = 16.055$, $p < 0.001$) e inmovilidad ($F_{3,32} = 6.687$, $p < 0.001$) entre los grupos a los que se les administraron las tres dosis de 8-OH-DPAT con respecto al grupo al que se le administró vehículo (Figura 16). Los animales pasaron más tiempo nadando en los grupos a los que se les administró 0.5 mg/kg ($\bar{x} = 194.72$), 1.0 mg/kg ($\bar{x} = 197.22$) y 2.0 mg/kg ($\bar{x} = 183.88$) de 8-OH-DPAT que el grupo al que se le administró vehículo ($\bar{x} = 106.38$). Asimismo, los animales pasaron menos tiempo en inmovilidad en los grupos a los que se les administró 0.5 mg/kg ($\bar{x} = 91.11$), 1.0 mg/kg ($\bar{x} = 87.22$) y 2.0 mg/kg ($\bar{x} = 96.11$) de 8-OH-DPAT que el grupo al que se le administró vehículo ($\bar{x} = 157.22$) (ver Figura 16).

En el caso del escalamiento, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($H = 17.148$, $df = 3$, $p < 0.001$; Kruskal-Wallis de una vía) únicamente entre el grupo al que se le administró 1.0 mg/kg ($\bar{x} = 60.55$, $Me = 55$) respecto a los grupos a los que se les administró 0.5 mg/kg ($\bar{x} = 14.16$, $Me = 10$) y 2.0 mg/kg ($\bar{x} = 26.66$, $Me = 15$) de 8-OH-DPAT, pero no con respecto al grupo al que se le administró vehículo (ver Figura 16).

Nado forzado

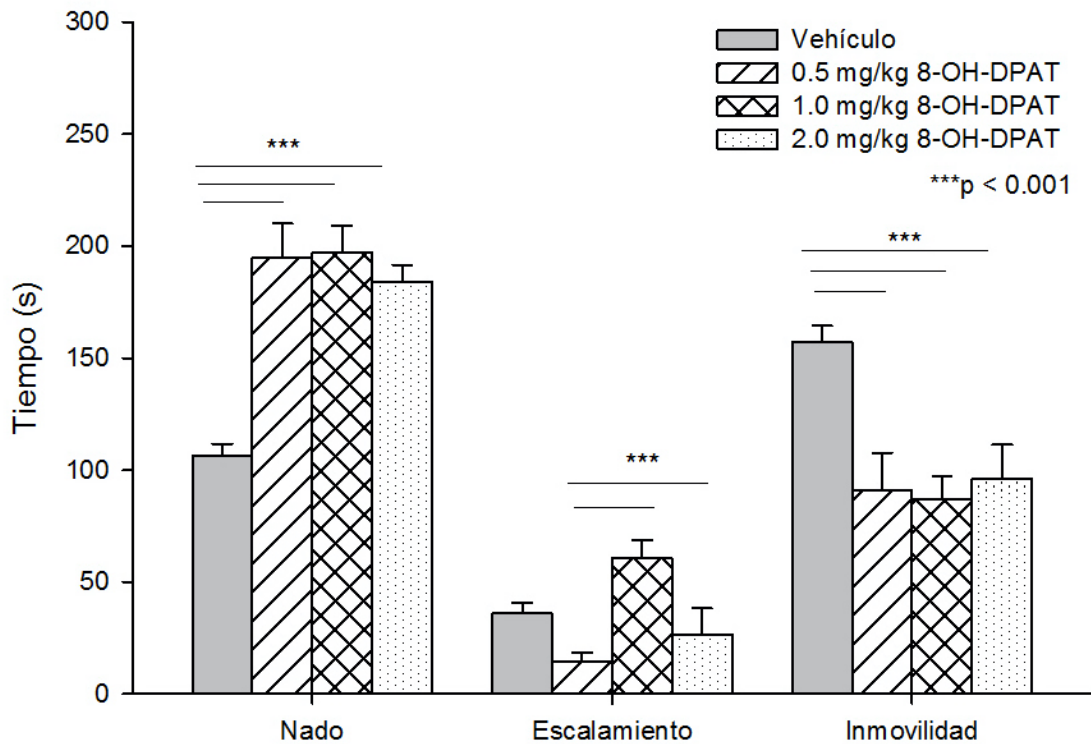


Figura 16. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de 8-OH-DPAT en las conductas de nado, escalamiento e inmovilidad durante la prueba de nado forzado. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo al que se le administró solución salina (n = 9) y para cada una de las dosis administradas de 8-OH-DPAT (n = 9 por dosis).

3.2.3 Preferencia de sacarina

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la preferencia de sacarina ($H = 9.468$, $df = 3$, $p > 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía) entre ninguno de los grupos (Figura 17).

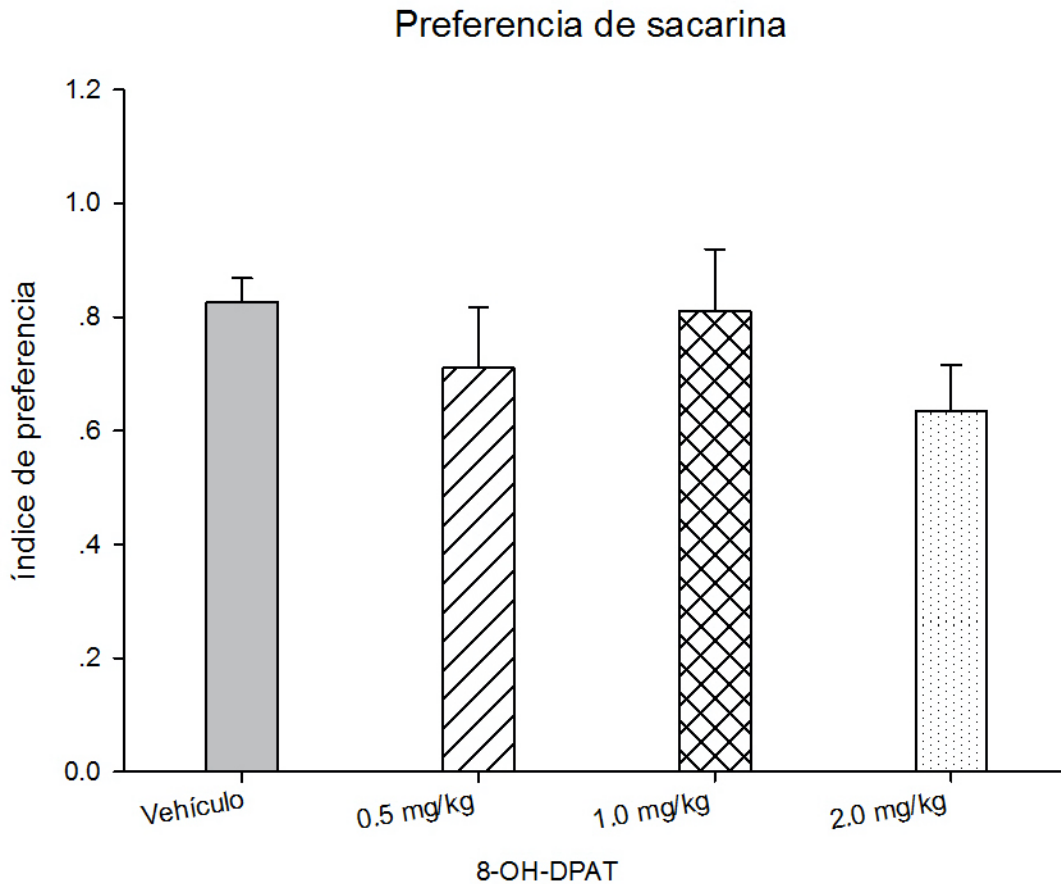


Figura 17. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de 8-OH-DPAT en el índice de preferencia de sacarina en la prueba de dos botellas. La figura muestra el valor de los mililitros de sacarosa consumidos menos los mililitros de agua consumidos, divididos entre los mililitros totales de líquido consumido, para el grupo al que se le administró solución salina ($n = 9$) y para cada una de las dosis administradas de 8-OH-DPAT ($n = 9$ por dosis).

3.2.4 Laberinto de Barnes

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo para llegar al agujero de escape ($H = 1.063$, $df = 3$, $p > 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía) (Figura 18) ni en el número de errores ($H = 0.156$, $df = 3$, $p > 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía) entre ninguno de los grupos (Figura 19).

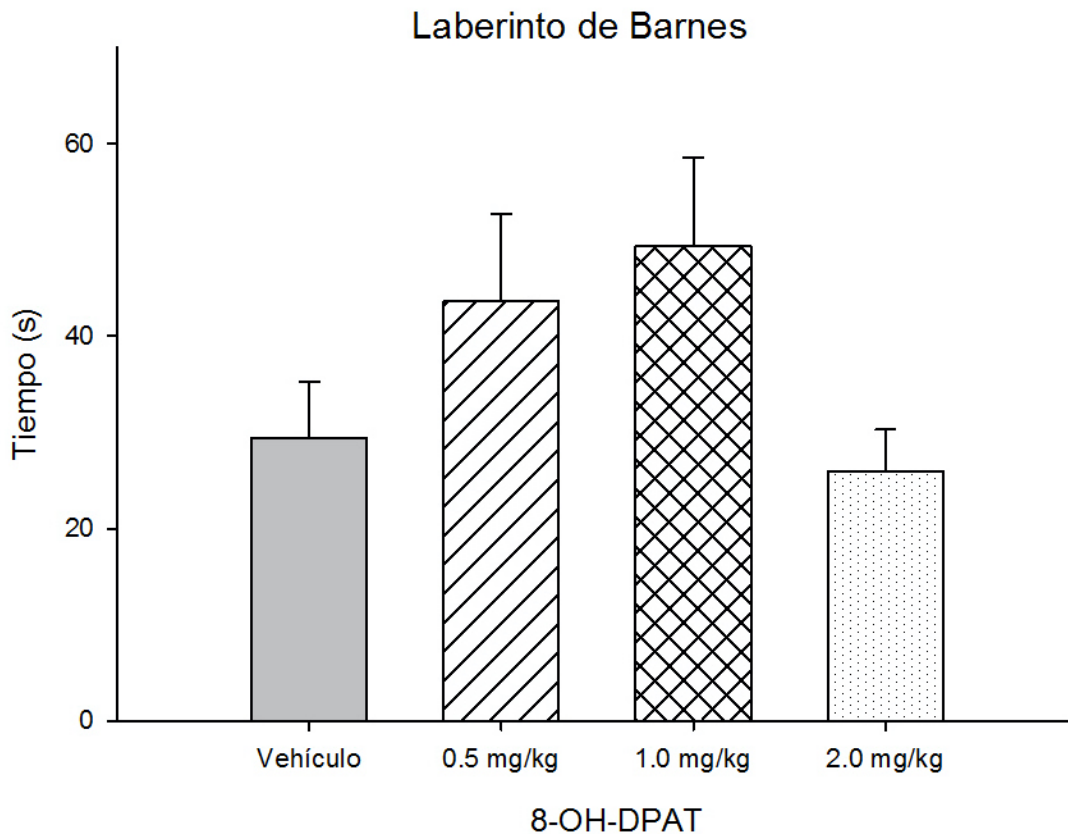


Figura 18. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de 8-OH-DPAT en tiempo para alcanzar el agujero de escape en el laberinto de Barnes. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo al que se le administró solución salina ($n = 9$) y para cada una de las dosis administradas de 8-OH-DPAT ($n = 9$ por dosis).

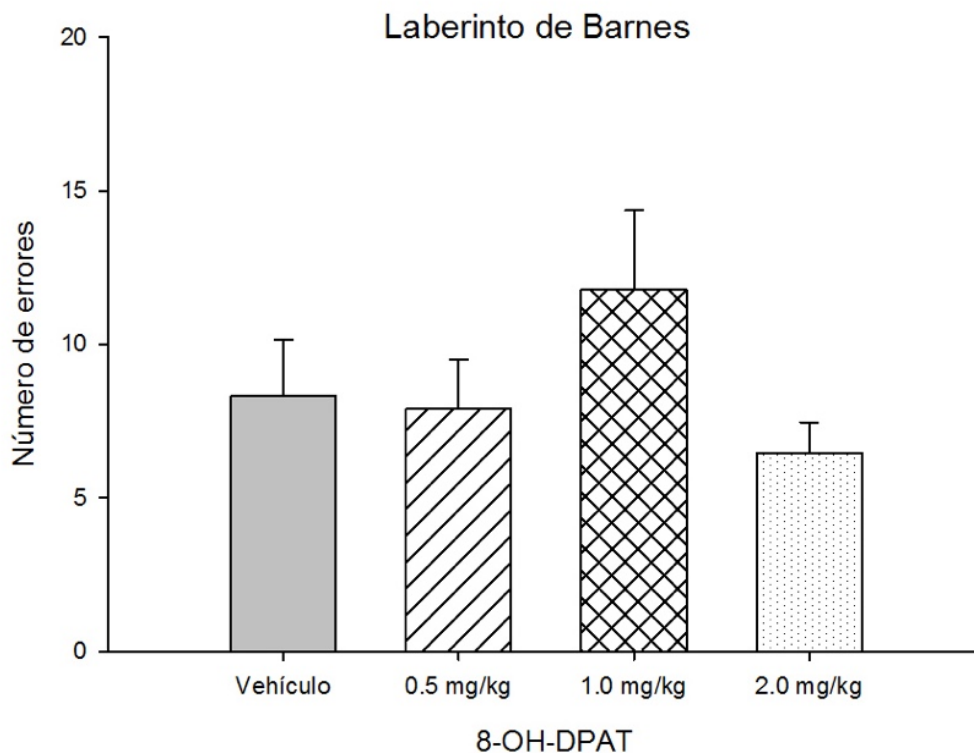


Figura 19. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de 8-OH-DPAT en número de errores cometidos (agujeros que el animal tocaba antes de alcanzar el agujero de escape) en el laberinto de Barnes. La figura muestra el promedio del número de errores para el grupo al que se le administró solución salina (n = 9) y para cada una de las dosis administradas de 8-OH-DPAT (n = 9 por dosis).

3.2.5 Reconocimiento de objetos

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de exploración del objeto familiar ($H = 10.952$, $df = 3$, $p < 0.01$; Kruskal-Wallis de una vía) entre el grupo al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($\bar{x} = 37.80$, $Me = 29.93$) y el grupo al que se le administró vehículo ($\bar{x} = 10.37$, $Me = 7.71$) (Figura 20).

En el caso del objeto novedoso, sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($F_{3,32} = 4.716$, $p < 0.01$) entre los grupos a los que se les administró 1.0 mg/kg ($\bar{x} = 56.65$) y el 2.0 mg/kg ($\bar{x} = 23.05$) de 8-OH-DPAT, pero no con respecto al grupo al que se le administró vehículo (Figura 20).

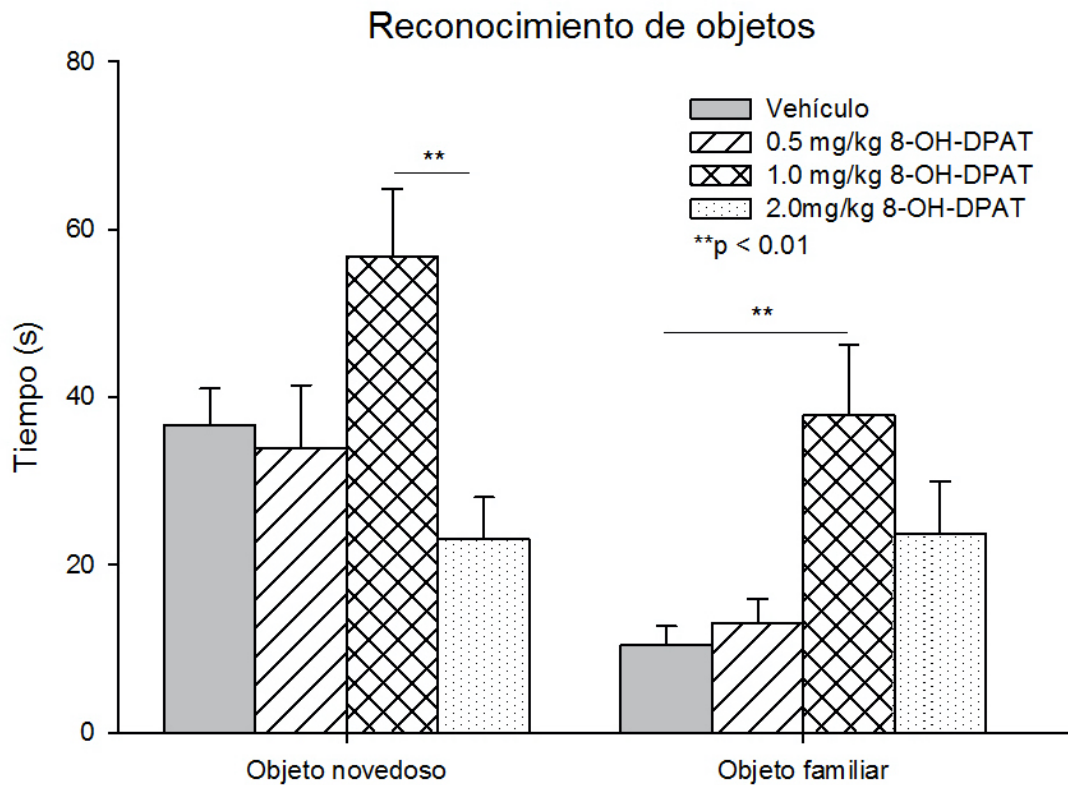


Figura 20. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de 8-OH-DPAT en tiempo de exploración del objeto novedoso y el familiar durante la prueba de reconocimiento de objetos. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo al que se le administró solución salina ($n = 9$) y para cada una de las dosis administradas de 8-OH-DPAT ($n = 9$ por dosis).

3.3 GRUPO 8-OH-DPAT

3.3.1 Campo abierto

Como se muestra en la Figura 21, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo pasado en la orilla del campo abierto ($t = -2.267$, $df = 16$, $p < 0.05$) entre el grupo control ($\bar{x} = 276.22$) y el control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($\bar{x} = 284.88$).

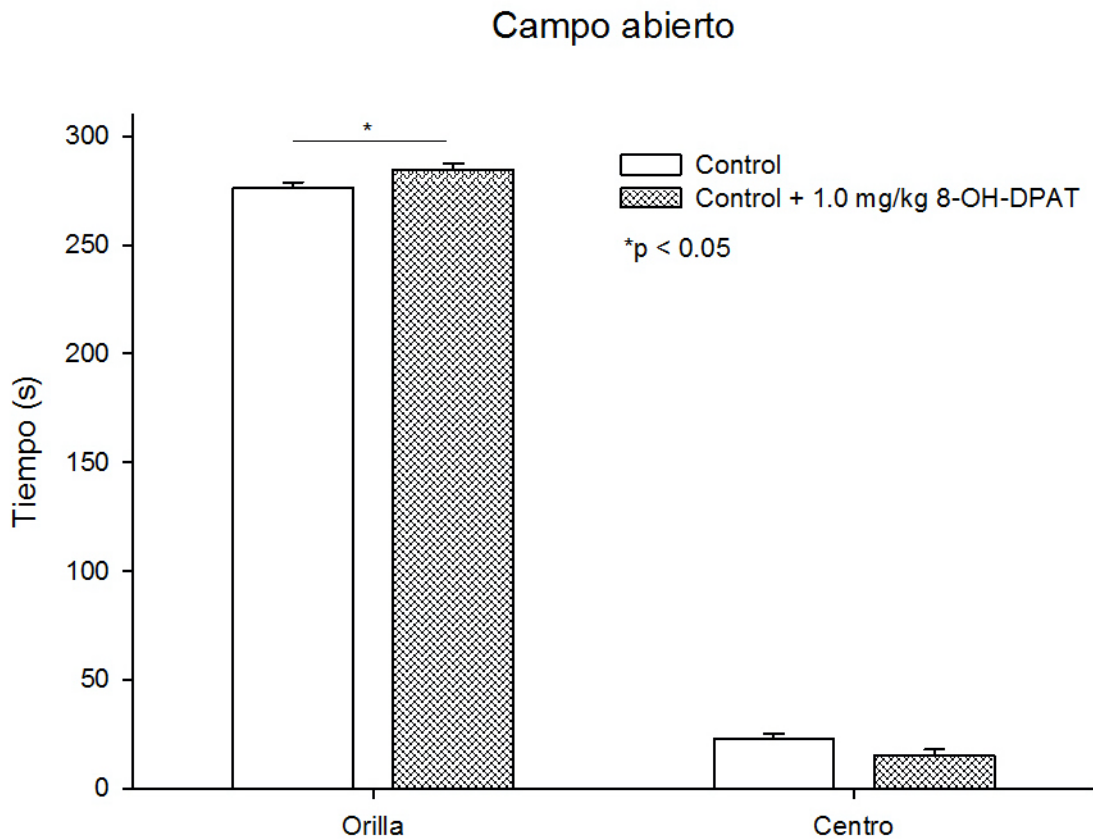


Figura 21. Efecto de la administración de 8-OH-DPAT en el tiempo pasado en la orilla y centro del campo abierto. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control ($n = 9$) y el grupo control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($n = 9$).

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de cruces totales ($t = 2.168$, $df = 16$, $p < 0.05$) entre el grupo control ($\bar{x} = 104.55$) y el grupo control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($\bar{x} = 70.88$), pero no hubo diferencias en el tiempo pasado en el centro del campo abierto ($t = 1.972$, $df = 16$, $p > 0.05$) (ver Figura 22).

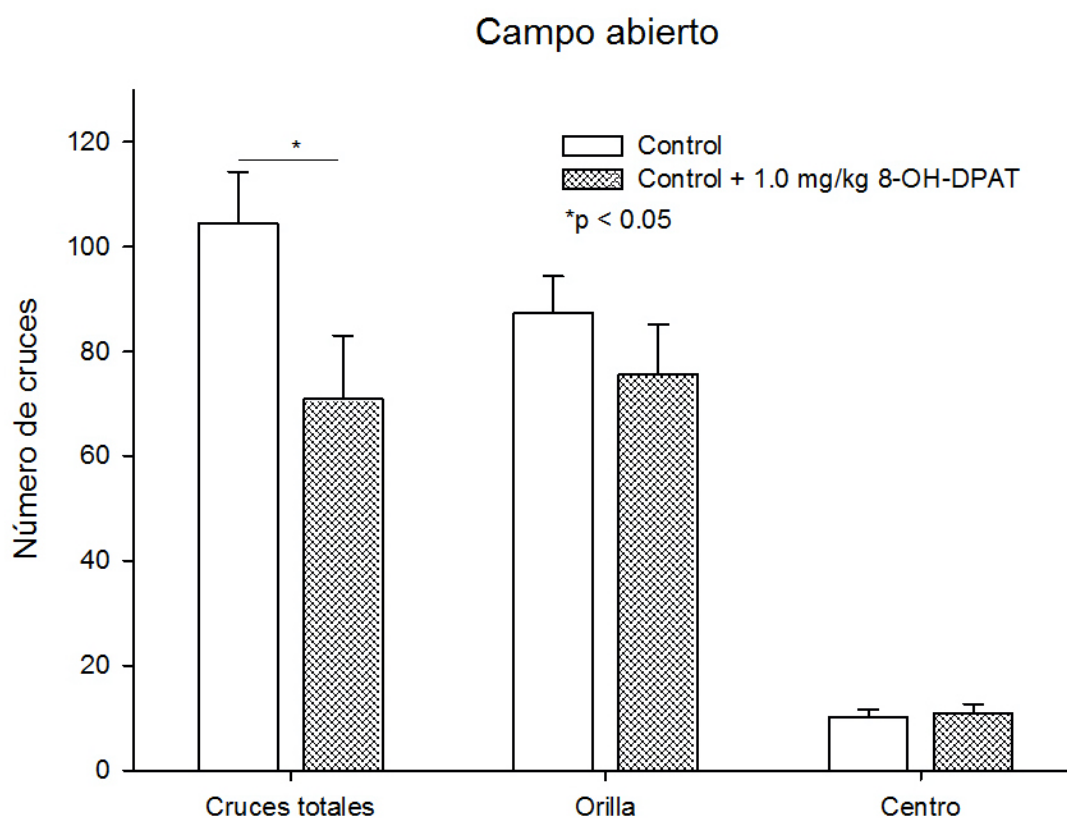


Figura 22. Efecto de la administración de 8-OH-DPAT en los cruces por la orilla, por el centro y los cruces totales del campo abierto. La figura muestra el promedio de número de cruces para el grupo control ($n = 9$) y el grupo control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($n = 9$).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de acicalamiento ($t = -1.970$, $df = 16$, $p > 0.05$), pero sí en el tiempo de inmovilidad ($U = 4.500$, $n_1 = n_2 = 9$, $p < 0.05$; Mann-Whitney) entre el grupo control

(\bar{x} = 1.33, Me = 0) y el grupo control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT (\bar{x} = 20.88, Me = 12); los animales de este último grupo pasaron más tiempo en inmovilidad (Figura 23).

Se puede observar que, en esta prueba, la administración de 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT en animales control aumentó los indicadores de estrés (mayor tiempo en la orilla del campo y en inmovilidad), así como menor movilidad en general (menos cruces totales en el campo) con respecto a animales control sin la administración del fármaco.

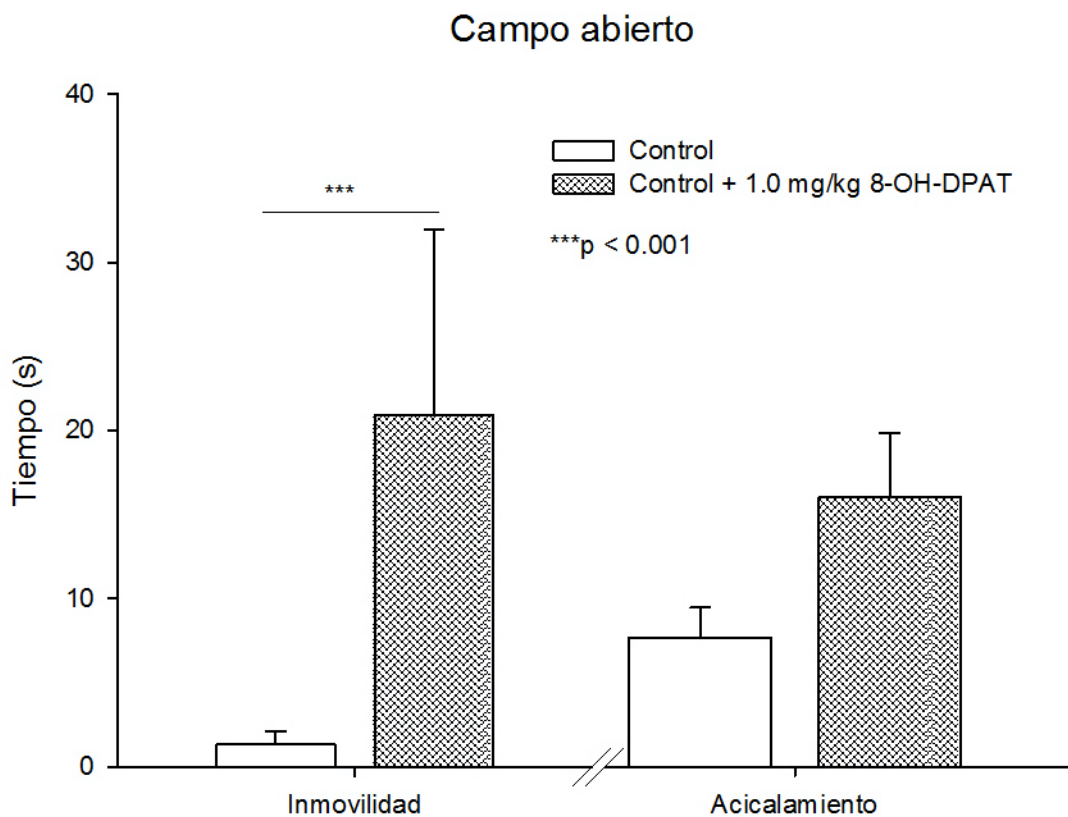


Figura 23. Efecto de la administración de 8-OH-DPAT en las conductas de inmovilidad y acicalamiento durante la prueba de campo abierto. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control (n = 9) y el grupo control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT (n = 9).

3.3.2 Nado forzado

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo de nado ($U = 0.000$, $n_1 = n_2 = 9$, $p < 0.001$; Mann-Whitney) entre el grupo control ($\bar{x} = 136.11$, $Me = 115$) y el grupo control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($\bar{x} = 239.16$, $Me = 7.5$).

Como se muestra en la Figura 24, también se hallaron diferencias en el tiempo de escalamiento ($U = 5.000$, $n_1 = n_2 = 9$, $p < 0.01$; Mann-Whitney) entre el grupo control ($\bar{x} = 71.66$, $Me = 80$) y el grupo control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($\bar{x} = 8.33$, $Me = 7.5$).

Además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de inmovilidad ($U = 17.000$, $n_1 = n_2 = 9$, $p < 0.05$; Mann-Whitney) entre el grupo control ($\bar{x} = 92.22$, $Me = 105$) y el grupo control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($\bar{x} = 50.83$, $Me = 50$).

De manera que los animales a los que se les administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT pasaron más tiempo nadando y menos tiempo en inmovilidad con respecto a los animales a los que no se les administró el fármaco. En el tiempo de escalamiento, los animales a los que se les administró el fármaco pasaron menos tiempo escalando con respecto a los animales a los que no se les administró el fármaco.

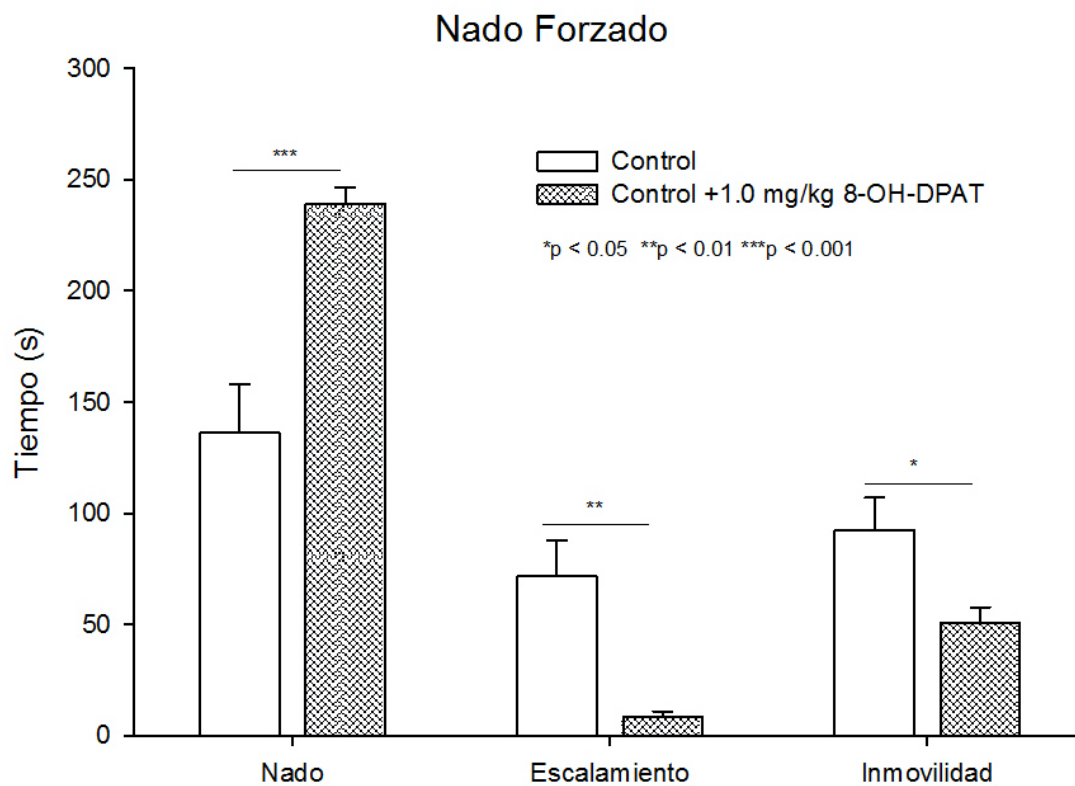


Figura 24. Efecto de la administración de 8-OH-DPAT en las conductas de nado, escalamiento e inmovilidad durante la prueba de nado forzado. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control (n = 9) y el grupo control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT (n = 9).

3.3.3 Preferencia de sacarina

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($t = 1.203$, $df = 16$, $p > 0.05$) en el índice de preferencia de sacarina entre los grupos (Figura 25).

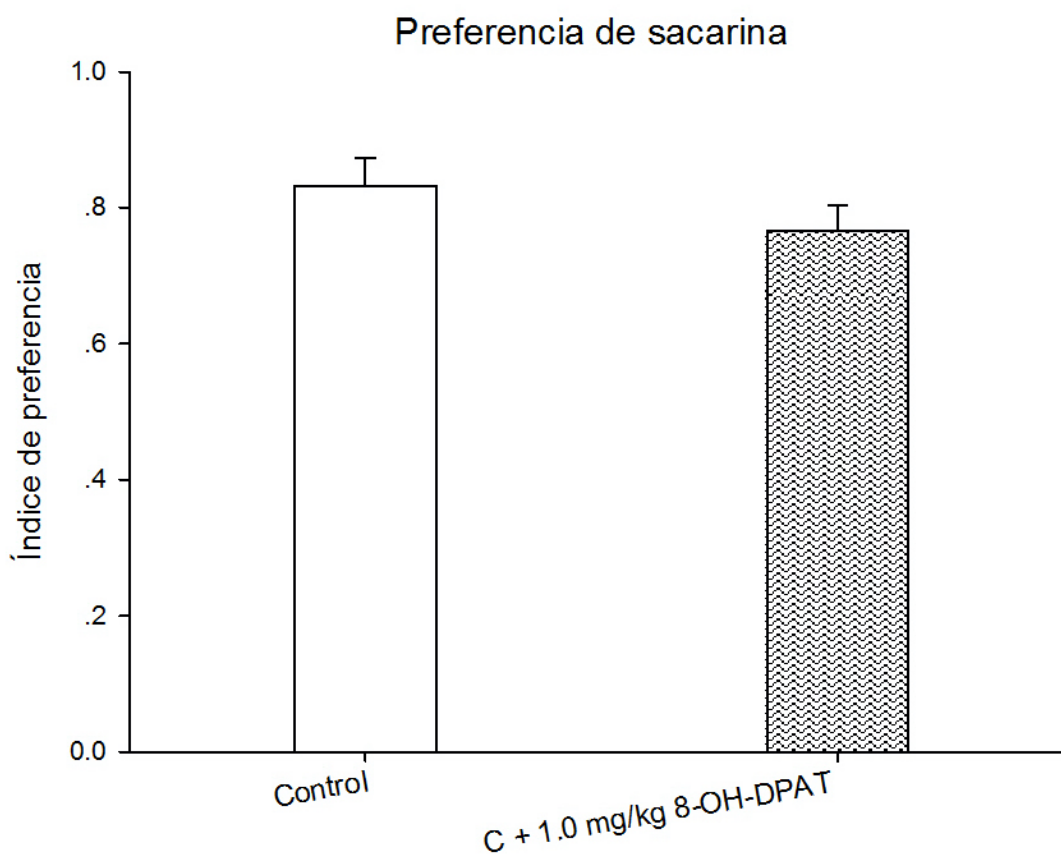


Figura 25. Efecto de la administración de 8-OH-DPAT en el índice de preferencia de sacarina en la prueba de dos botellas. La figura muestra el valor de los mililitros de sacarosa consumidos menos los mililitros de agua consumidos, divididos entre los mililitros totales de líquido consumido, para el grupo control ($n = 9$) y el grupo control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($n = 9$).

3.3.4 Laberinto de Barnes

Los animales del grupo control a los que se les administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT tardaron más tiempo ($\bar{x} = 25.82$, Me = 14) en llegar al agujero de escape que los animales del grupo control sin administración del fármaco ($\bar{x} = 31.78$, Me = 4) y estas diferencias fueron estadísticamente significativas (U = 344.500, $n_1 = n_2 = 36$, $p < 0.001$; Mann-Whitney) (Figura 26).

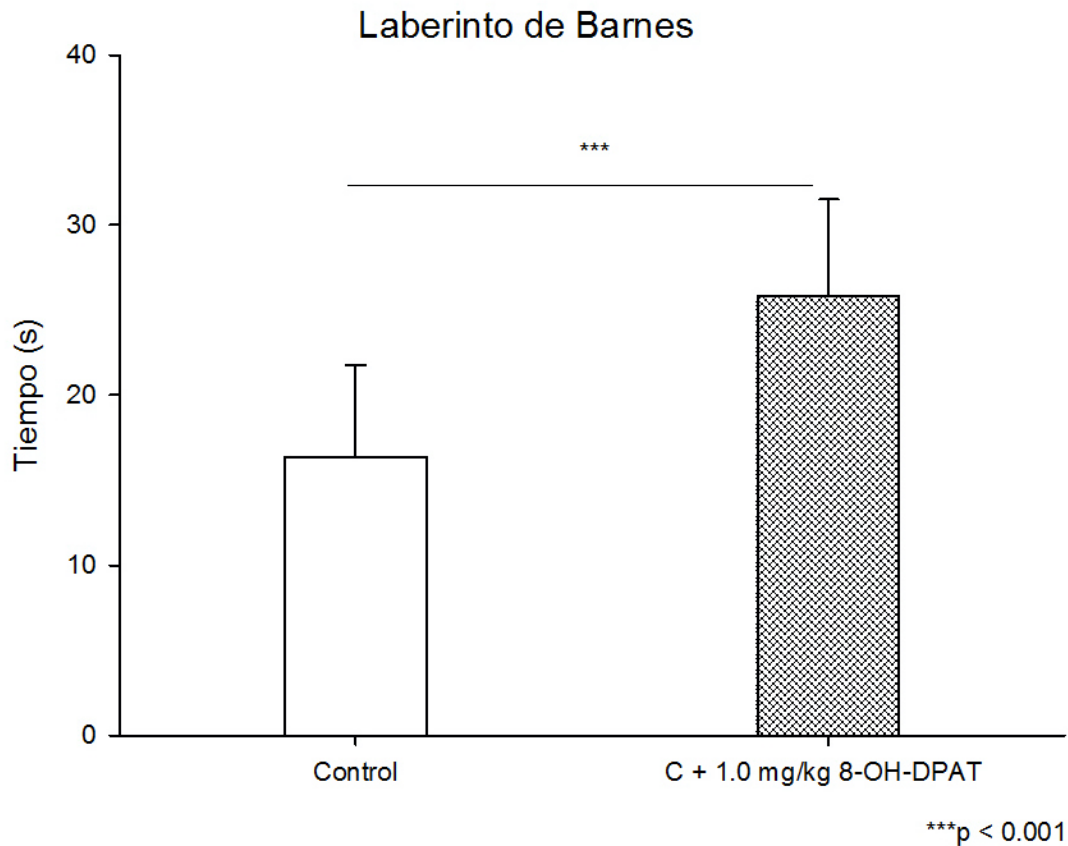


Figura 26. Efecto de la administración de 8-OH-DPAT en tiempo para alcanzar el agujero de escape en el laberinto de Barnes. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control ($n = 9$) y el grupo control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($n = 9$).

Como se muestra en la Figura 27, también se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($U = 225.500$, $n_1 = n_2 = 36$, $p < 0.001$; Mann-Whitney) en número de errores en la prueba, los animales del grupo control a los que se les administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT cometieron más errores ($\bar{x} = 7.57$, $Me = 5$) que los animales control a los que no se les administró el fármaco ($\bar{x} = 1.77$, $Me = 0$). En este caso, la sola administración del fármaco en animales control afectó el desempeño en la tarea de memoria espacial.

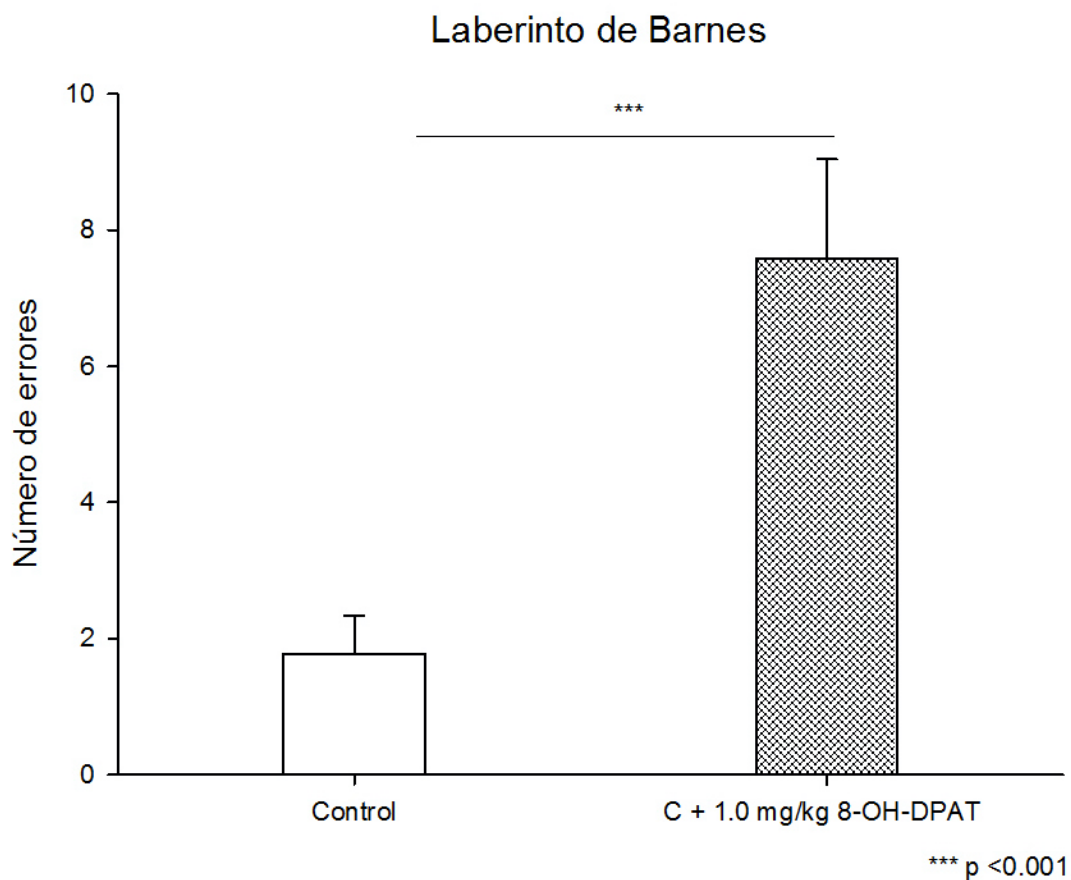


Figura 27. Efecto de la administración de 8-OH-DPAT en número de errores cometidos (agujeros que el animal tocaba antes de alcanzar el agujero de escape) en el laberinto de Barnes. La figura muestra el promedio del número de errores para el grupo control ($n = 9$) y el grupo control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($n = 9$).

3.3.5 Reconocimiento de objetos

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de exploración del objeto novedoso ($U = 33.000$, $n_1 = n_2 = 9$, $p > 0.05$; Mann-Whitney) y el familiar ($U = 33.500$, $n_1 = n_2 = 9$, $p > 0.05$; Mann-Whitney) entre los grupos (Figura 28).

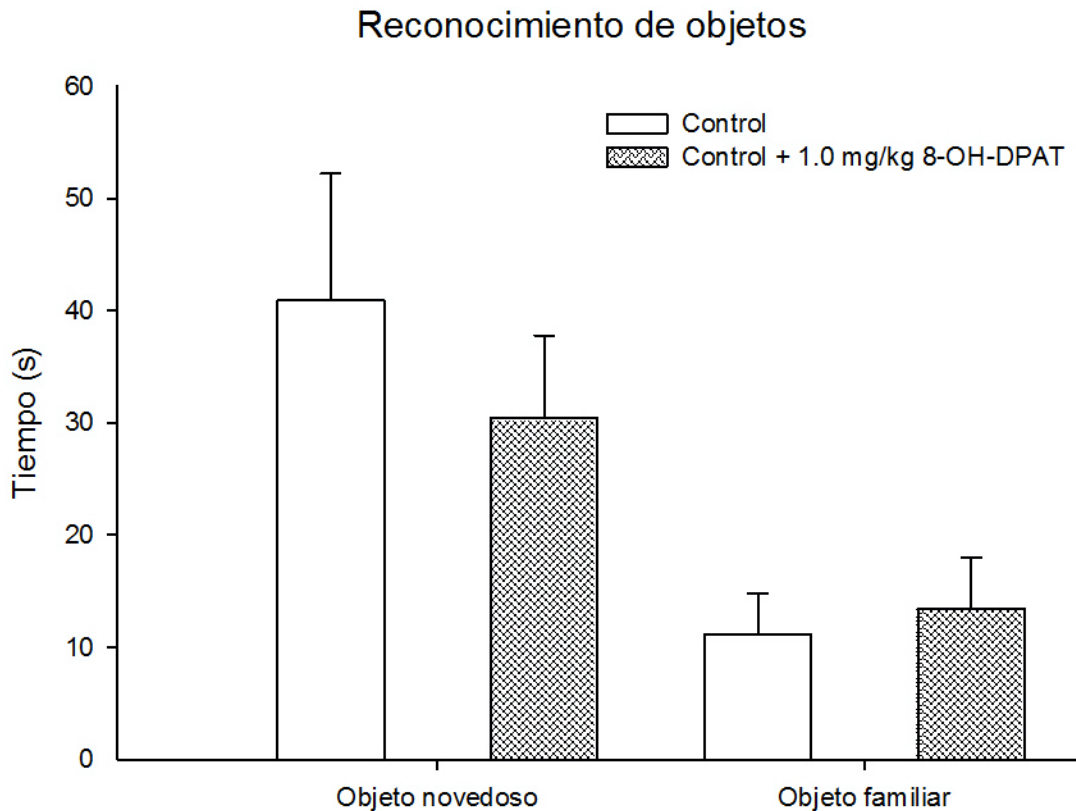


Figura 28. Efecto de la administración de 8-OH-DPAT en tiempo de exploración del objeto novedoso y el familiar durante la prueba de reconocimiento de objetos. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control ($n = 9$) y el grupo control al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($n = 9$).

3.4 GRUPOS CUSB + WAY 100635

3.4.1 Campo abierto

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en la orilla ($F_{3,36} = 0.686$, $p > 0.05$) y centro ($F_{3,36} = 0.686$, $p > 0.05$) del campo abierto (Figura 29) ni en los cruces totales ($F_{3,36} = 0.569$, $p > 0.05$) entre los grupos (Figura 30).

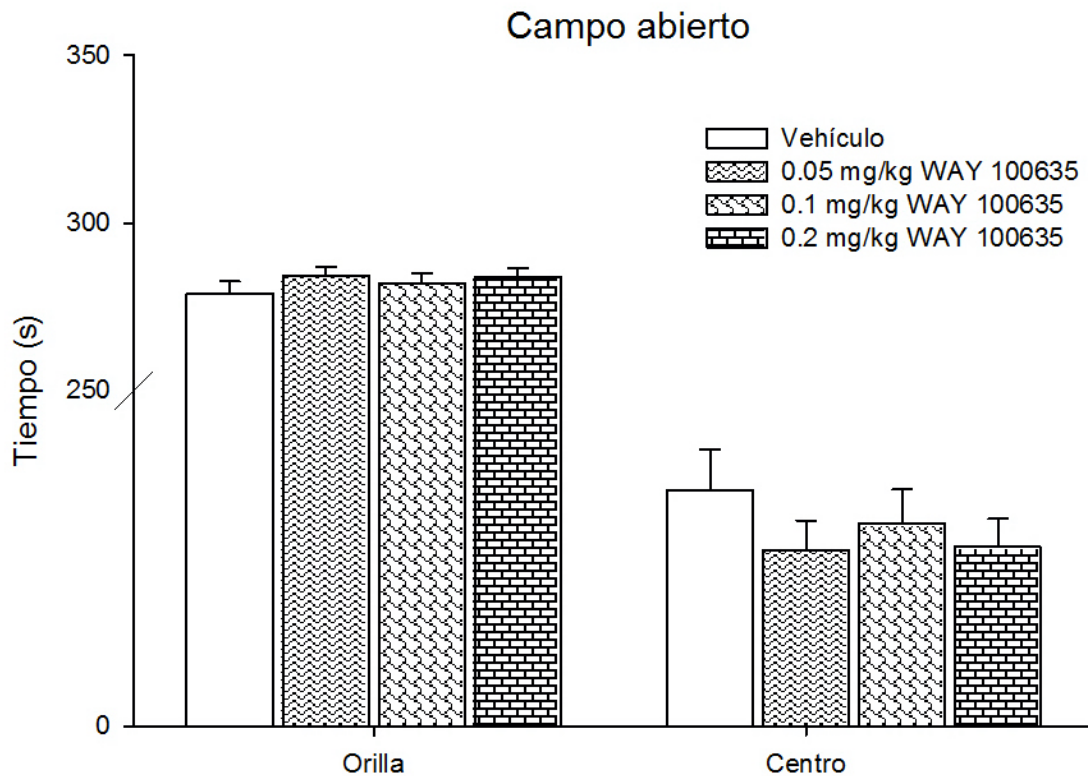


Figura 29. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de WAY 100635 en el tiempo pasado en la orilla y centro del campo abierto. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo al que se le administró solución salina ($n = 9$) y para cada una de las dosis administradas de WAY 100635 ($n = 10$ por dosis).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de inmovilidad ($H = 10.321$, $df = 3$, $p < 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía) y acicalamiento ($H = 5.538$, $df = 3$, $p < 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía), el grupo al que se le administró 0.05 mg/kg de WAY 100635 mostró menos tiempo en inmovilidad ($\bar{x} = 2.6$, $Me = 0$) con respecto al grupo al que se le administró vehículo ($\bar{x} = 19.9$, $Me = 22.5$); y el grupo al que se le administró 0.2 mg/kg de WAY 100635 mostró más tiempo en acicalamiento ($\bar{x} = 15.3$, $Me = 15.5$) con respecto al grupo al que se le administró vehículo ($\bar{x} = 5.8$, $Me = 5$) (Figura 31).

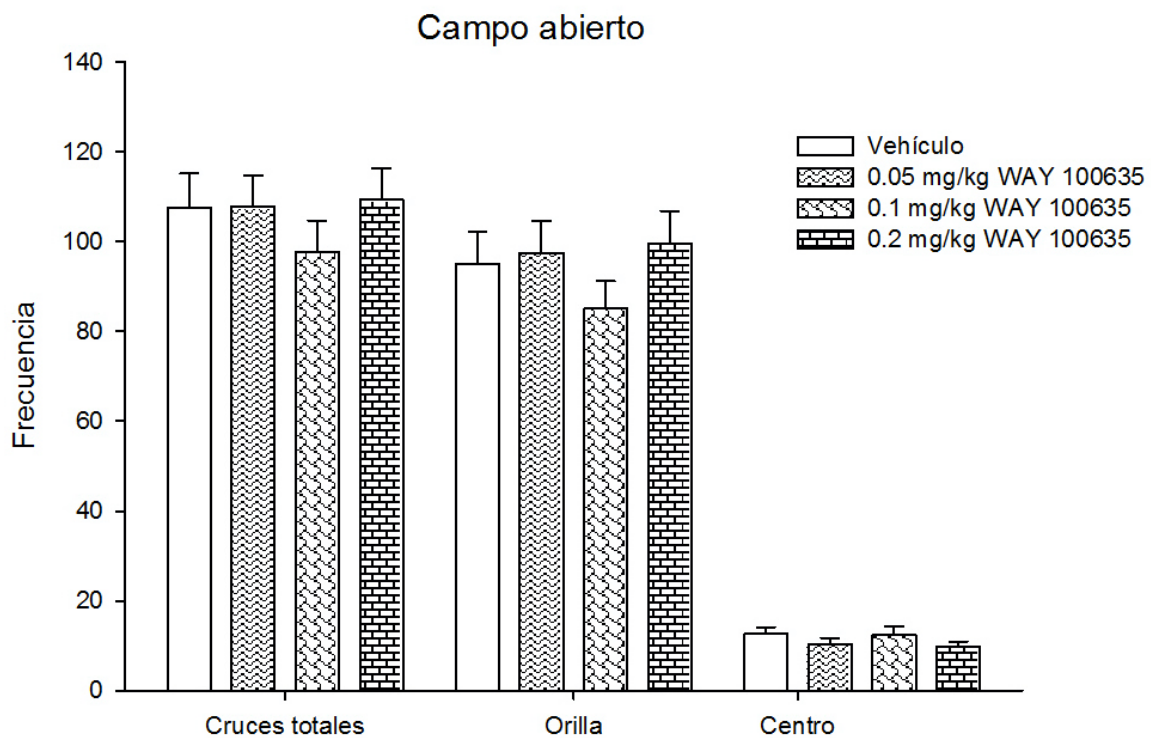


Figura 30. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de WAY 100635 en los cruces por la orilla, por el centro y los cruces totales del campo abierto. La figura muestra el promedio de número de cruces para el grupo al que se le administró solución salina ($n = 9$) y para cada una de las dosis administradas de WAY 100635 ($n = 10$ por dosis).

Estos resultados son similares a los encontrados con la administración de 8-OH-DPAT en animales en las mismas condiciones para el caso de inmovilidad y acicalamiento. Sin embargo, a diferencia de 8-OH-DPAT, la administración de WAY 100635 no tuvo efecto en el tiempo en la orilla y centro ni en el número de cruces totales.

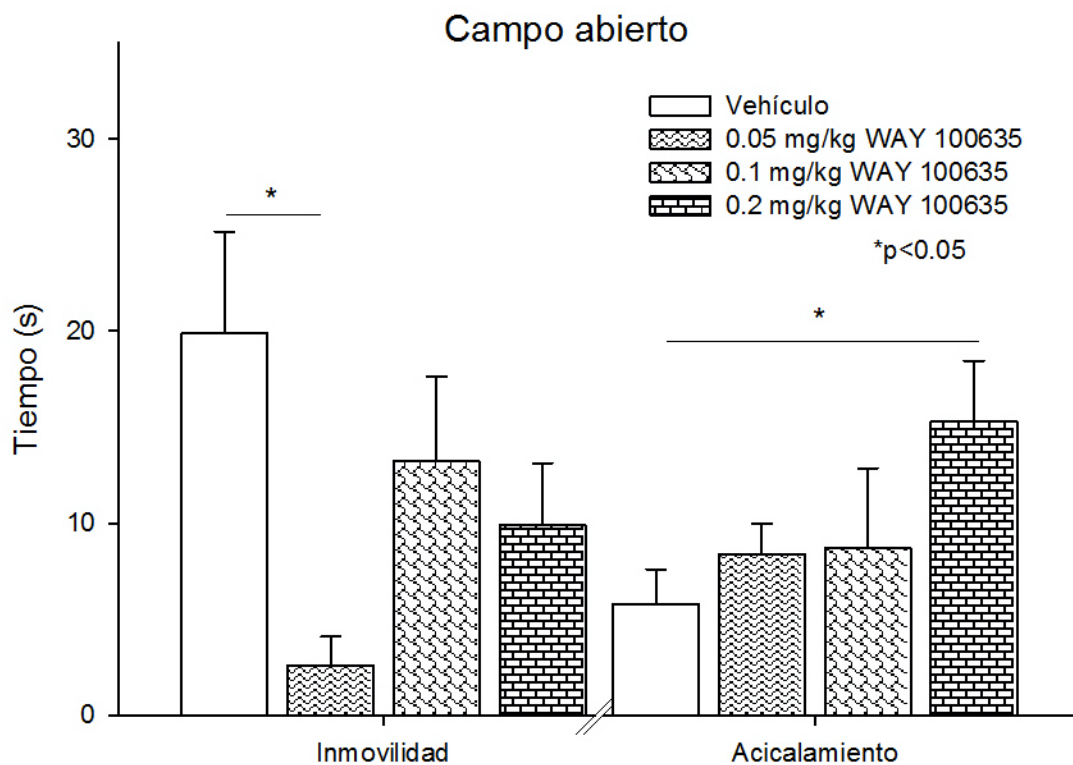


Figura 31. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de WAY 100635 en las conductas de inmovilidad y acicalamiento durante la prueba de campo abierto. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo al que se le administró solución salina (n = 9) y para cada una de las dosis administradas de WAY 100635 (n = 10 por dosis).

3.4.2 Nado forzado

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las conductas de nado ($F_{3,36} = 2.090$, $p > 0.05$), inmovilidad ($F_{3,36} = 2.134$, $p > 0.05$) y acicalamiento ($F_{3,36} = 0.643$, $p > 0.05$) entre los grupos (Figura 32).

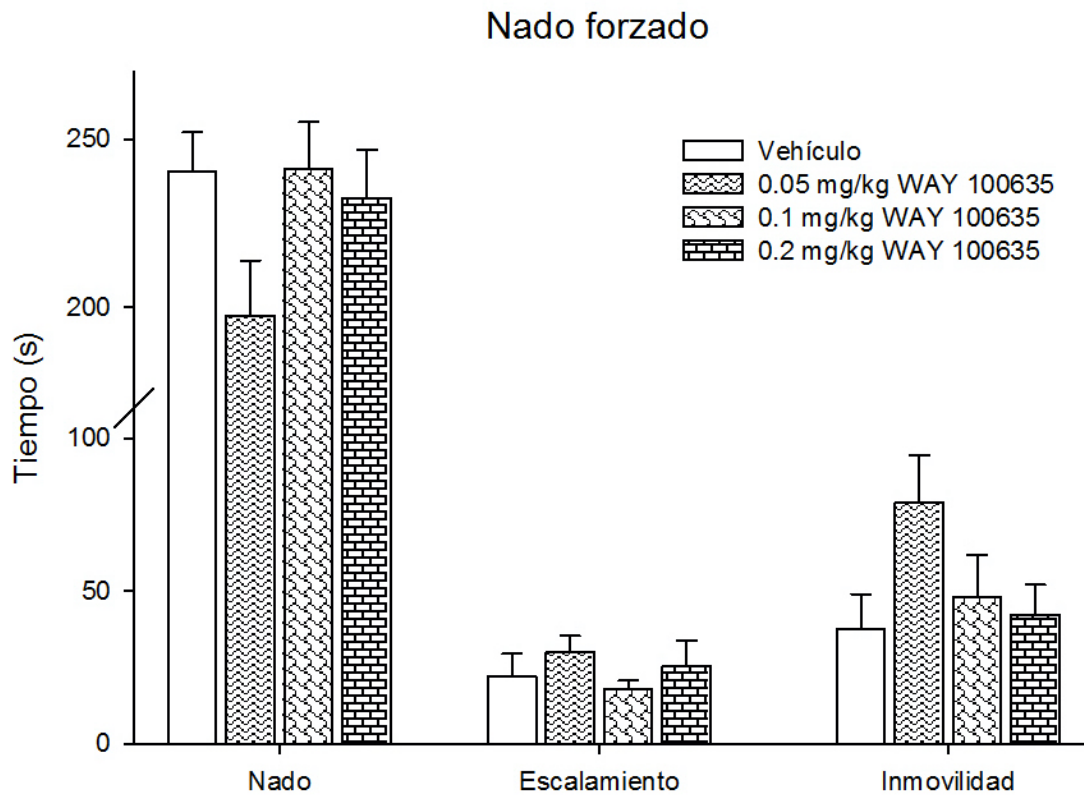


Figura 32. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de WAY 100635 en las conductas de nado, escalamiento e inmovilidad durante la prueba de nado forzado. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo al que se le administró solución salina ($n = 9$) y para cada una de las dosis administradas de WAY 100635 ($n = 10$ por dosis).

3.4.3 Preferencia de sacarina

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($H = 4.757$, $df = 3$, $p > 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía) en la preferencia de sacarina entre los grupos (Figura 33).

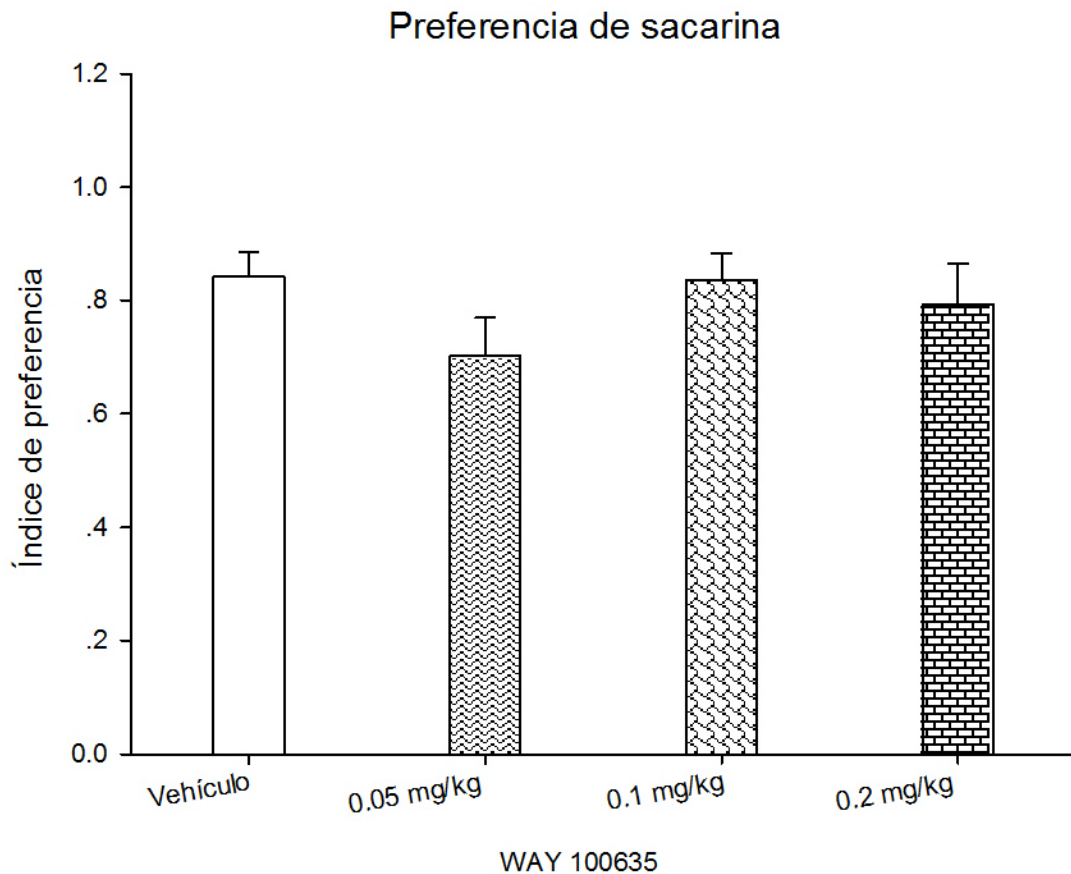


Figura 33. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de WAY 100635 en el índice de preferencia de sacarina en la prueba de dos botellas. La figura muestra el valor de los mililitros de sacarosa consumidos menos los mililitros de agua consumidos, divididos entre los mililitros totales de líquido consumido, para el grupo al que se le administró solución salina ($n = 9$) y para cada una de las dosis administradas de WAY 100635 ($n = 10$ por dosis).

3.4.4 Laberinto de Barnes

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo para llegar al agujero de escape ($H = 10.751$, $df = 3$, $p < 0.01$; Kruskal-Wallis de una vía) y en el número de errores ($H = 10.751$, $df = 2$, $p < 0.001$; Kruskal-Wallis de una vía) entre los grupos.

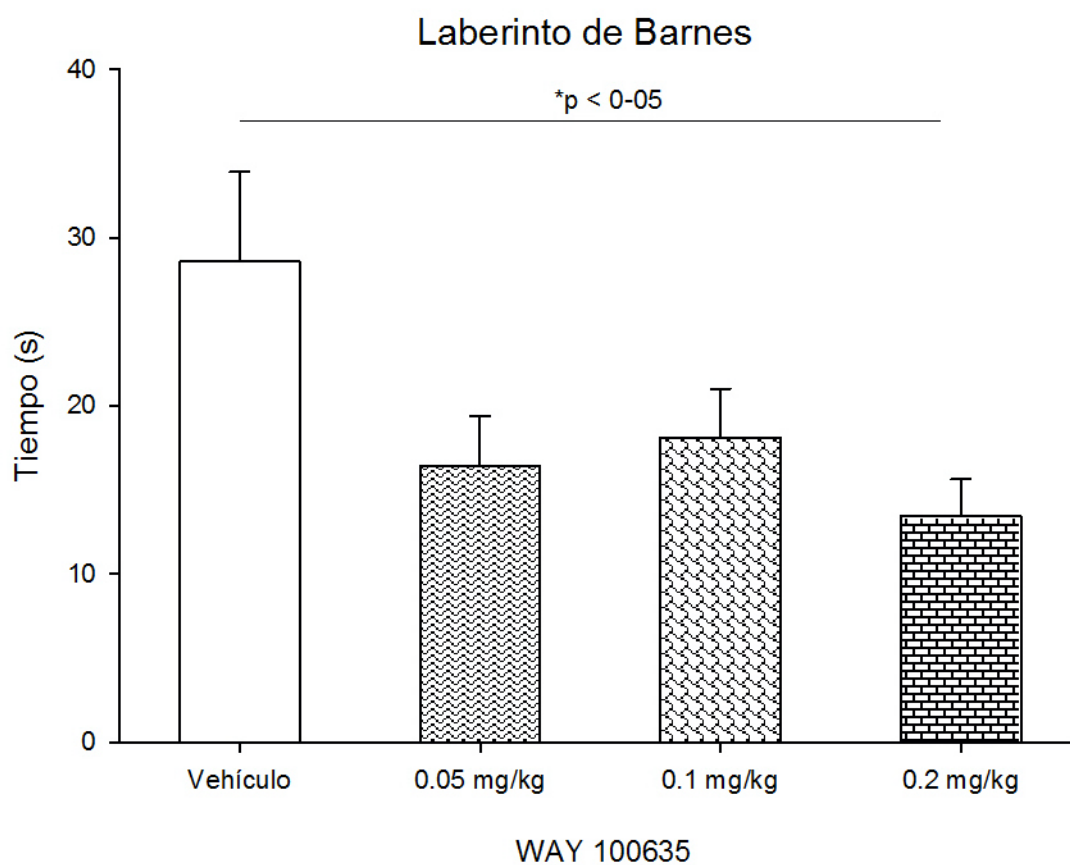


Figura 34. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de WAY 100635 en tiempo para alcanzar el agujero de escape en el laberinto de Barnes. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo al que se le administró solución salina ($n = 9$) y para cada una de las dosis administradas de WAY 100635 ($n = 10$ por dosis).

Los animales a los que se les administró 0.2 mg/kg de WAY 100635 tardaron menos tiempo ($\bar{x} = 13.42$, Me = 7.5) en llegar al agujero de escape con respecto a los animales a los que se les administró vehículo ($\bar{x} = 28.55$, Me = 17) (Figura 34). Asimismo, se encontró que con la administración de 0.05 ($\bar{x} = 5.25$, Me = 3.5), 0.1 ($\bar{x} = 6$, Me = 5) y 0.2 mg/kg ($\bar{x} = 0.025$, Me = 0) de WAY 100635 los animales tuvieron menos errores en la prueba que los animales a los que se les administró vehículo ($\bar{x} = 8.12$, Me = 6) (Figura 35).

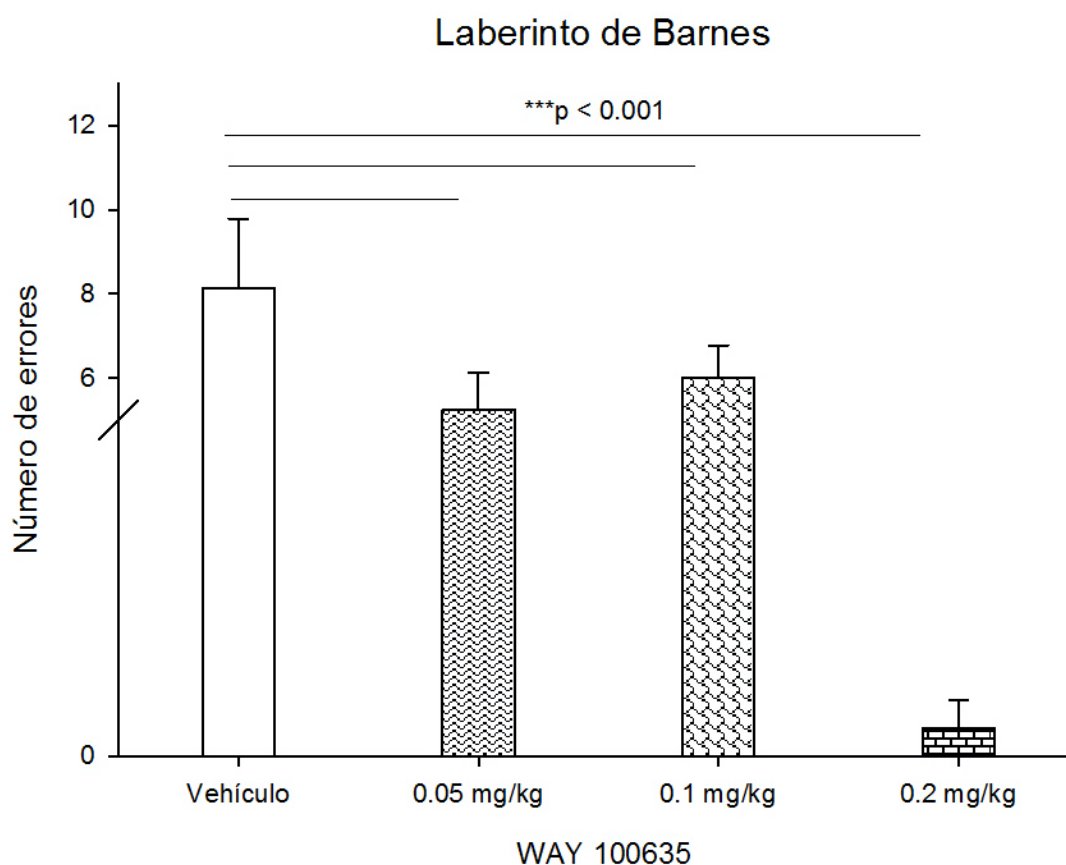


Figura 35. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de WAY 100635 en número de errores cometidos (agujeros que el animal tocaba antes de alcanzar el agujero de escape) en el laberinto de Barnes. La figura muestra el promedio del número de errores para el grupo al que se le administró solución salina (n = 9) y para cada una de las dosis administradas de WAY 100635 (n = 10 por dosis).

Estos resultados indican un efecto de la administración de WAY 100635 en animales sometidos al protocolo de estrés sobre la memoria espacial, a diferencia de la administración de 8-OH-DPAT, que no tuvo efecto en animales en las mismas condiciones.

3.4.5 Reconocimiento de objetos

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de exploración del objeto familiar ($H = 19.412$, $df = 3$, $p < 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía) entre el grupo al que se le administró 0.05 mg/kg de WAY 100635 ($\bar{x} = 32.87$, $Me = 29.85$) y el grupo al que se le administró vehículo ($\bar{x} = 10.57$, $Me = 10.02$), así como entre la administración de la dosis 0.05 mg/kg ($\bar{x} = 32.87$, $Me = 29.85$) y 0.2 mg/kg de WAY 100635 ($\bar{x} = 11.34$, $Me = 8.58$) (Figura 36).

En el caso del objeto novedoso, sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($F_{3,36} = 7.125$, $p < 0.05$) entre los grupos a los que se les administró 0.05 mg/kg ($\bar{x} = 56.88$) y 0.2 mg/kg ($\bar{x} = 20.04$) de WAY 100635 y entre la administración de 0.1 mg/kg ($\bar{x} = 47.15$) y 2.0 mg/kg ($\bar{x} = 20.04$) de WAY 100635, pero no con respecto al grupo al que se le administró vehículo (Figura 36).

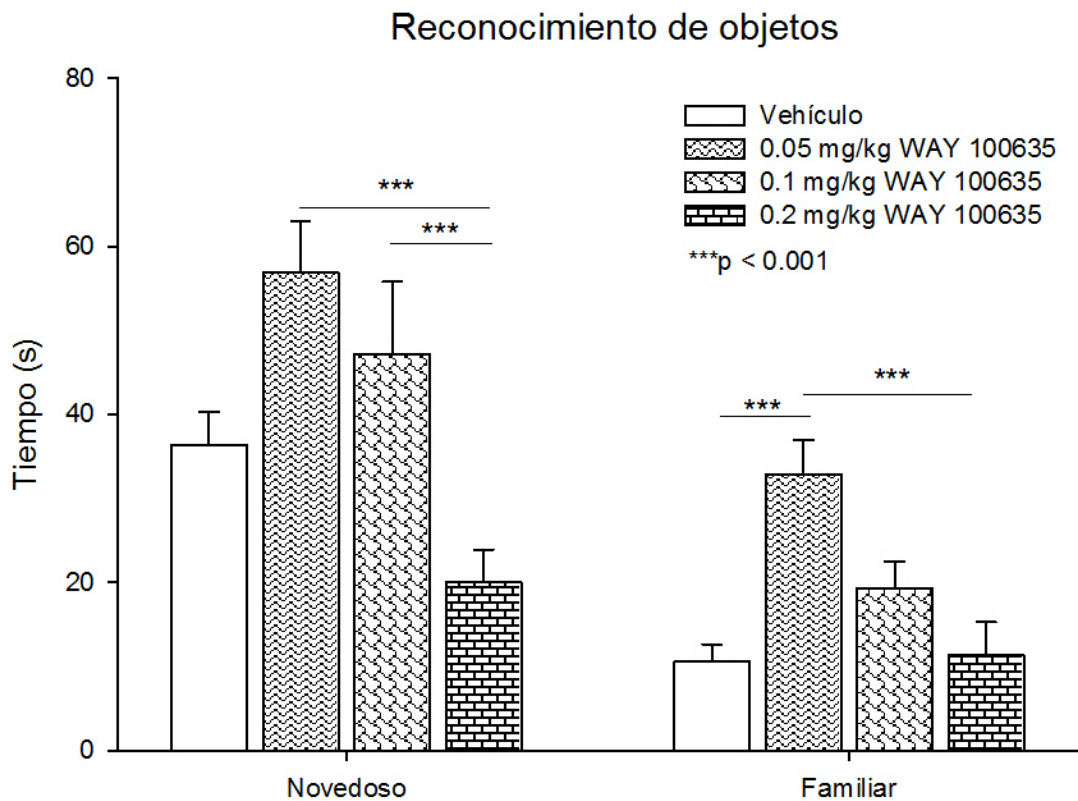


Figura 36. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración de WAY 100635 en tiempo de exploración del objeto novedoso y el familiar durante la prueba de reconocimiento de objetos. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo al que se le administró solución salina ($n = 9$) y para cada una de las dosis administradas de WAY 100635 ($n = 10$ por dosis).

3.5 GRUPO WAY 100635

3.5.1 Campo abierto

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo pasado en la orilla ($t = -1.743$, $df = 16$, $p > 0.05$) y centro ($t = 1.480$, $df = 16$, $p > 0.05$) del campo (Figura 37) ni en los cruces totales ($t = 0.0777$, $df = 16$, $p > 0.05$) (Figura 38). Tampoco se encontró un efecto en el tiempo de inmovilidad ($U = 36.000$, $n_1 = n_2 = 9$, $p > 0.05$; Mann-Whitney) y acicalamiento ($t = -0.642$, $df = 16$, $p > 0.05$) entre los grupos (Figura 39).

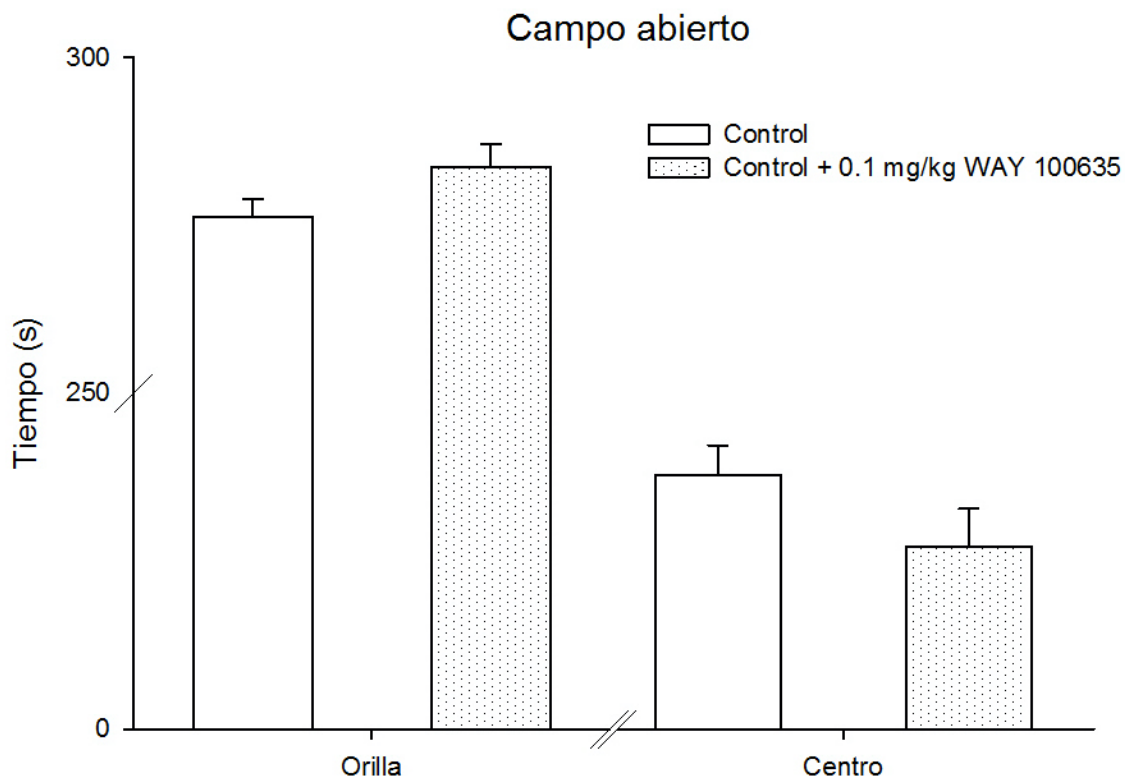


Figura 37. Efecto de la administración de WAY 100635 en el tiempo pasado en la orilla y centro del campo abierto. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control ($n = 9$) y el grupo control al que se le administró 0.1 mg/kg de WAY 100635 ($n = 9$).

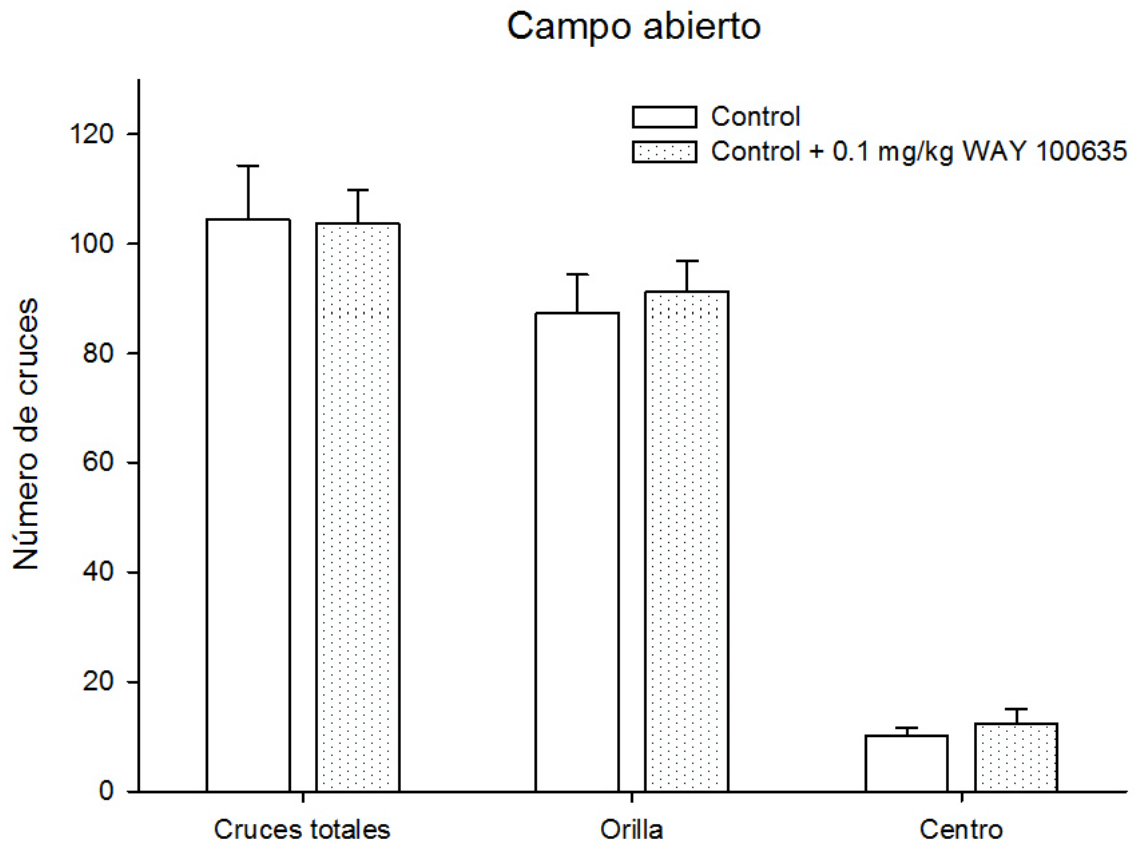


Figura 38. Efecto de la administración de WAY 100635 en los cruces por la orilla, por el centro y los cruces totales del campo abierto. La figura muestra el promedio de número de cruces segundos para el grupo control (n = 9) y el grupo control al que se le administró 0.1 mg/kg de WAY 100635 (n = 9).

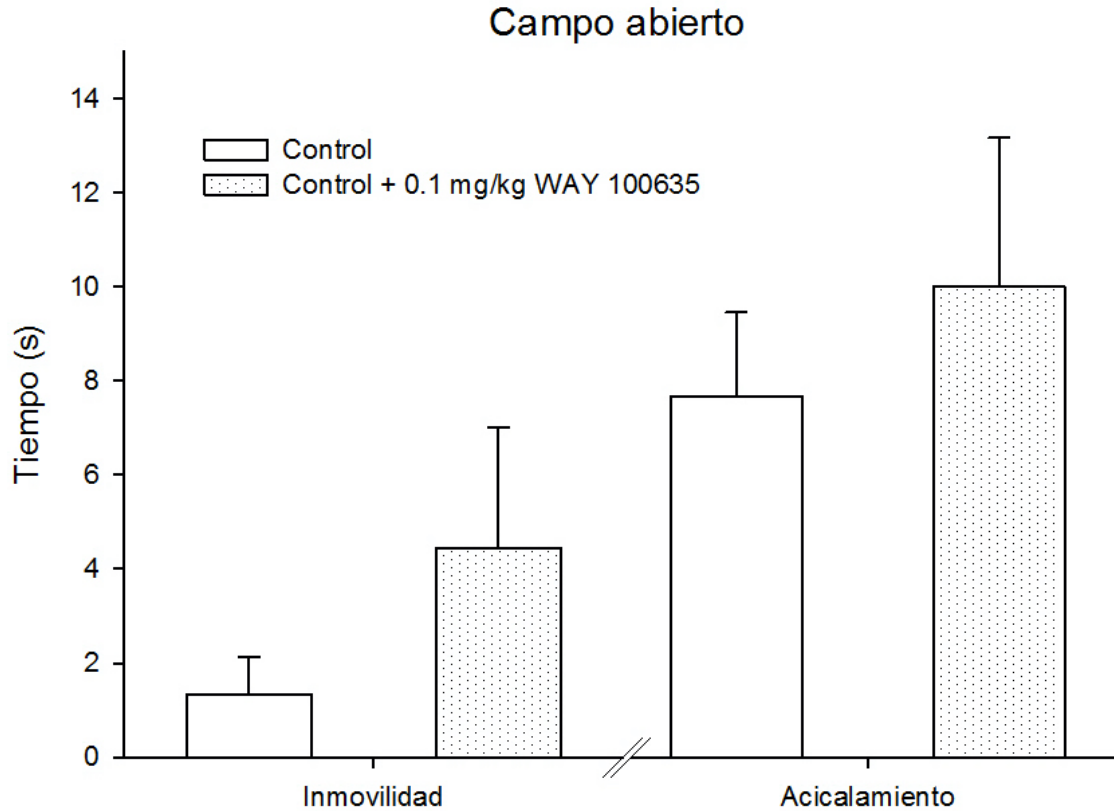


Figura 39. Efecto de la administración de WAY 100635 en las conductas de inmovilidad y acicalamiento durante la prueba de campo abierto. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control ($n = 9$) y el grupo control al que se le administró 0.1 mg/kg de WAY 100635 ($n = 9$).

3.5.2 Nado forzado

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de nado ($U = 8.000$, $n_1 = n_2 = 9$, $p < 0.01$; Mann-Whitney) entre el grupo control ($\bar{x} = 136.11$, $Me = 115$) y el grupo control al que se le administró 0.1 mg/kg de WAY 100635 ($\bar{x} = 233.61$, $Me = 240$) (Figura 40).

También se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de inmovilidad ($t = 2.397$, $df = 16$, $p < 0.05$) entre el grupo control ($\bar{x} = 92.22$, $Me = 92.22$) y el grupo control al que se le administró 0.1 mg/kg de WAY 100635 ($\bar{x} = 49.16$, $Me = 49.16$) (Figura 40).

Además, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de escalamiento ($U = 12.000$, $n_1 = n_2 = 9$, $p < 0.01$; Mann-Whitney) entre el grupo control ($\bar{x} = 71.66$, $Me = 80$) y el grupo control al que se le administró 0.1 mg/kg de WAY 100635 ($\bar{x} = 17.22$, $Me = 10$) (Figura 40). De manera que los animales a los que se les administró 0.1 mg/kg de WAY 100635 pasaron más tiempo nadando, menos tiempo en inmovilidad y menos tiempo en escalamiento, con respecto a los animales a los que no se les administró el fármaco. Estos resultados son similares a los encontrados con la administración 8-OH-DPAT en animales con las mismas condiciones.

Nado forzado

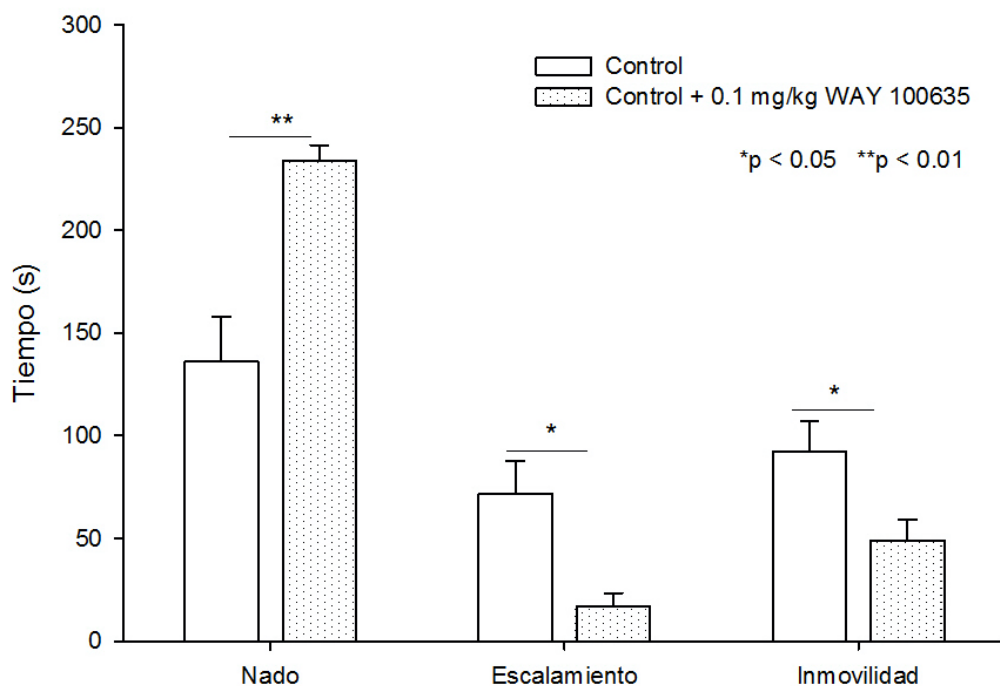


Figura 40. Efecto de la administración de WAY 100635 en las conductas de nado, escalamiento e inmovilidad durante la prueba de nado forzado. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control (n = 9) y el grupo control al que se le administró 0.1 mg/kg de WAY 100635 (n = 9).

3.5.3 Preferencia de sacarina

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($t = 2.174$, $df = 16$, $p < 0.05$) en el índice de preferencia de sacarina entre el grupo control ($\bar{x} = 0.833$) y el grupo al que se le administró 1.0 mg/kg de WAY 100635 ($\bar{x} = 0.531$), el cual tuvo un índice de preferencia más cercano al 0 (Figura 41), lo que se asocia a una menor preferencia por la sacarina (Liu *et al.*, 2018).

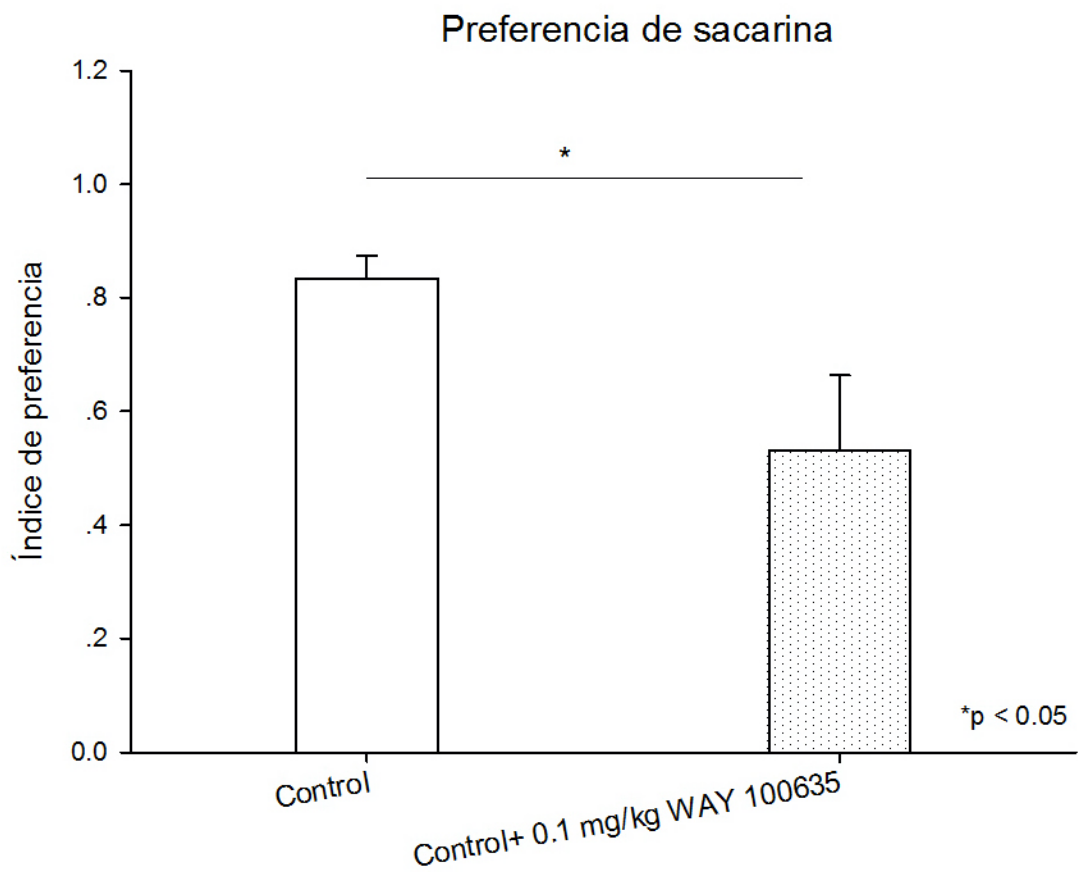


Figura 41. Efecto de la administración de WAY 100635 en el índice de preferencia de sacarina en la prueba de dos botellas. La figura muestra el valor de los mililitros de sacarosa consumidos menos los mililitros de agua consumidos, divididos entre los mililitros totales de líquido consumido, para el grupo control (n = 9) y el grupo control al que se le administró 0.1 mg/kg de WAY 100635 (n = 9).

3.5.4 Laberinto de Barnes

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($U = 448.500$, $n_1 = 36$, $n_2 = 40$, $p > 0.05$; Mann-Whitney) en el tiempo para llegar al agujero de escape entre los grupos (Figura 42).

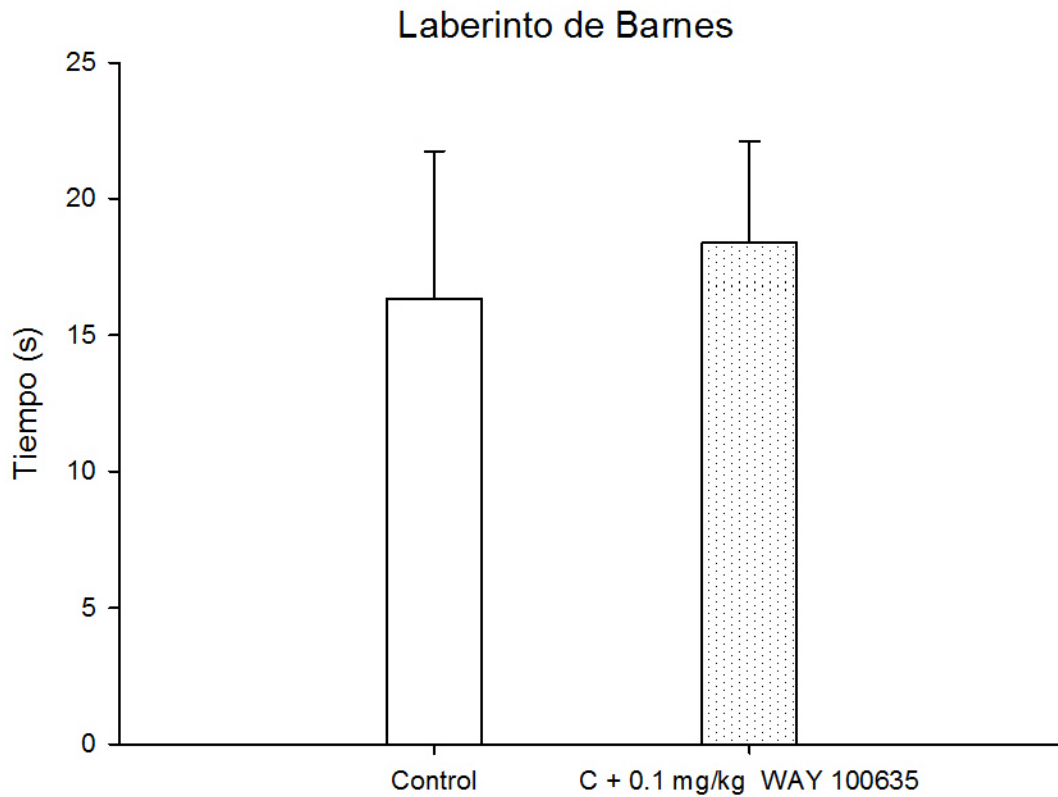


Figura 42. Efecto de la administración de WAY 100635 en tiempo para alcanzar el agujero de escape en el laberinto de Barnes. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control (n = 9) y el grupo control al que se le administró 0.1 mg/kg de WAY 100635 (n = 9).

No obstante, los animales del grupo control a los que se les administró 1.0 mg/kg de WAY 100635 tuvieron mayor número de errores ($\bar{x} = 8.45$, Me = 6) que los animales a los que no se les administró el fármaco ($\bar{x} = 1.77$, Me = 0) y esas diferencias fueron estadísticamente significativas (U = 344.000, $n_1 = 36$ $n_2 = 40$, $p < 0.001$; Mann-Whitney) (Figura 43).

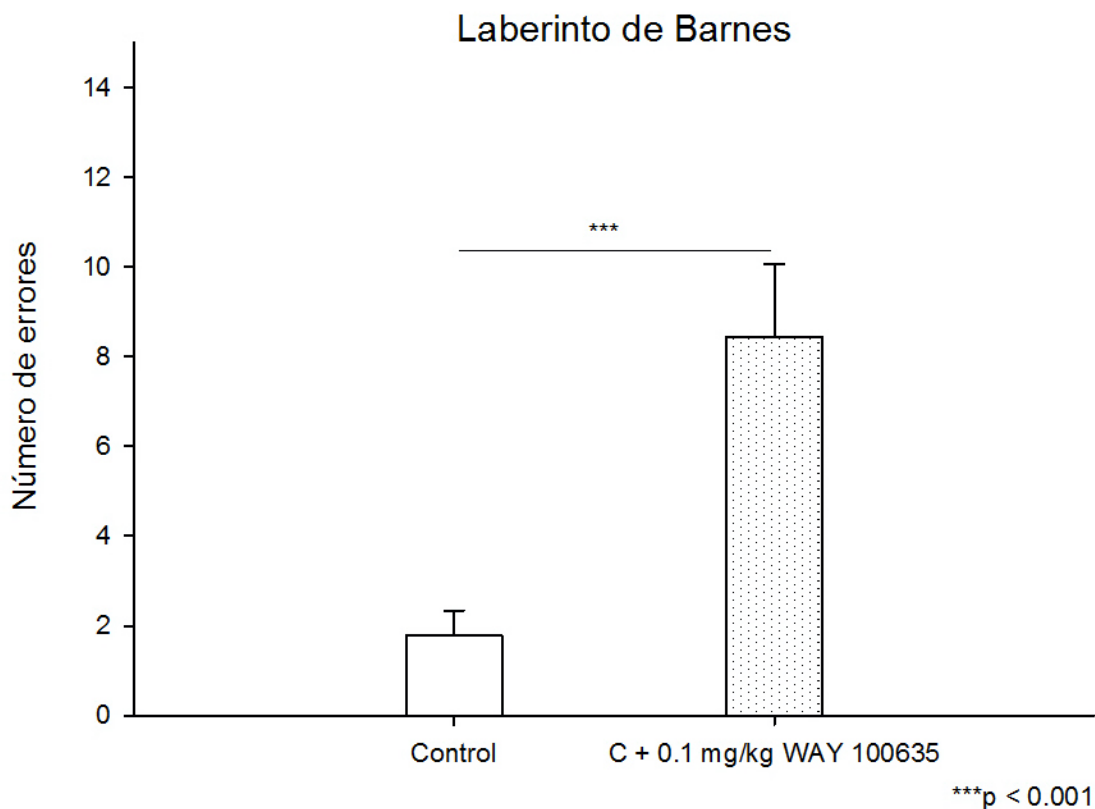


Figura 43. Efecto de la administración de WAY 100635 en número de errores cometidos (agujeros que el animal tocaba antes de alcanzar el agujero de escape) en el laberinto de Barnes. La figura muestra el promedio del número de errores para el grupo control (n = 9) y el grupo control al que se le administró 0.1 mg/kg de WAY 100635 (n = 9).

En este caso, la sola administración del fármaco en animales control afectó el desempeño en el número de errores, pero no en el tiempo. Esto puede estar asociado con una mayor movilidad durante la prueba en los animales a los que se les administró el fármaco y no necesariamente con una afectación en la memoria espacial.

3.5.5 Reconocimiento de objetos

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de exploración del objeto novedoso ($U = 33.000$, $n_1 = n_2 = 9$, $p > 0.05$; Mann-Whitney) y el familiar ($U = 25.500$, $n_1 = n_2 = 9$, $p > 0.05$; Mann-Whitney) entre los grupos (Figura 44).

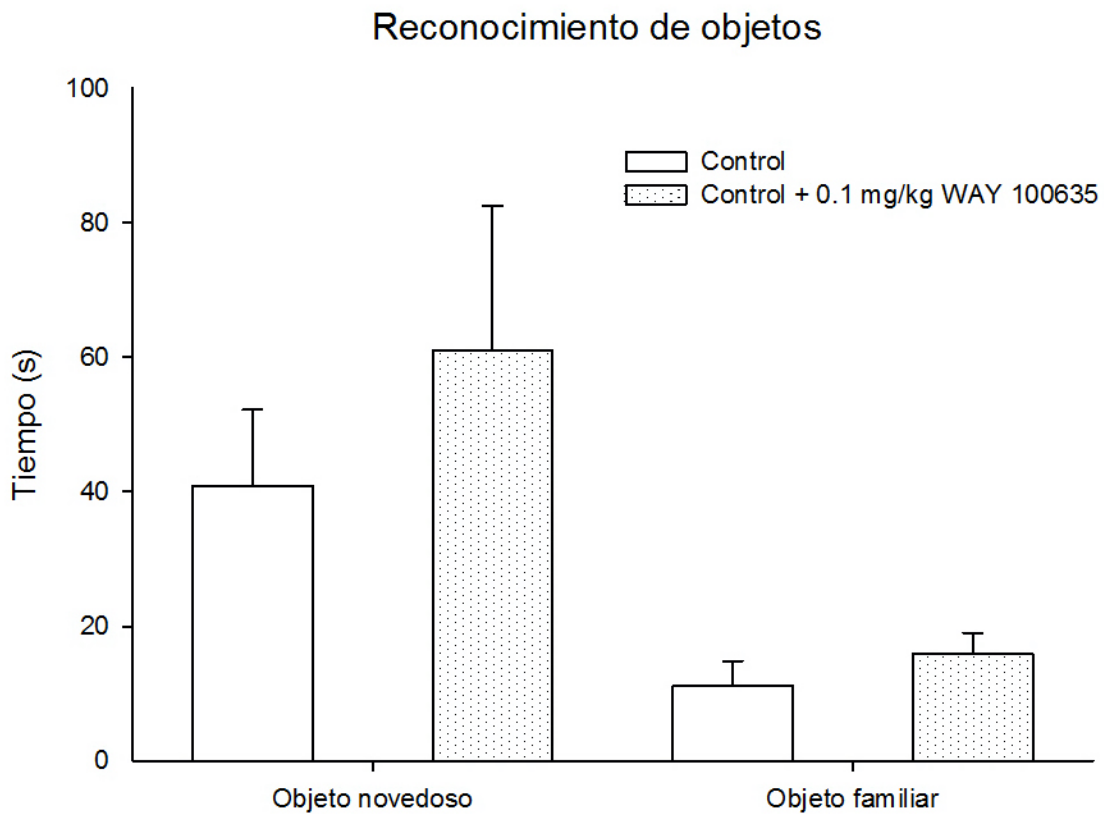


Figura 44. Efecto de la administración de WAY 100635 en tiempo de exploración del objeto novedoso y el familiar durante la prueba de reconocimiento de objetos. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo control ($n = 9$) y el grupo control al que se le administró 0.1 mg/kg de WAY 100635 ($n = 9$).

3.6 GRUPO CUSB + 8-OH-DPAT + WAY 100635

3.6.1 Campo abierto

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en la orilla ($H = 0.214$, $df = 2$, $p > 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía) y centro ($F_{2,25} = 1.022$, $p > 0.05$) del campo abierto (Figura 45) ni en los cruces totales entre los grupos (Figura 46).

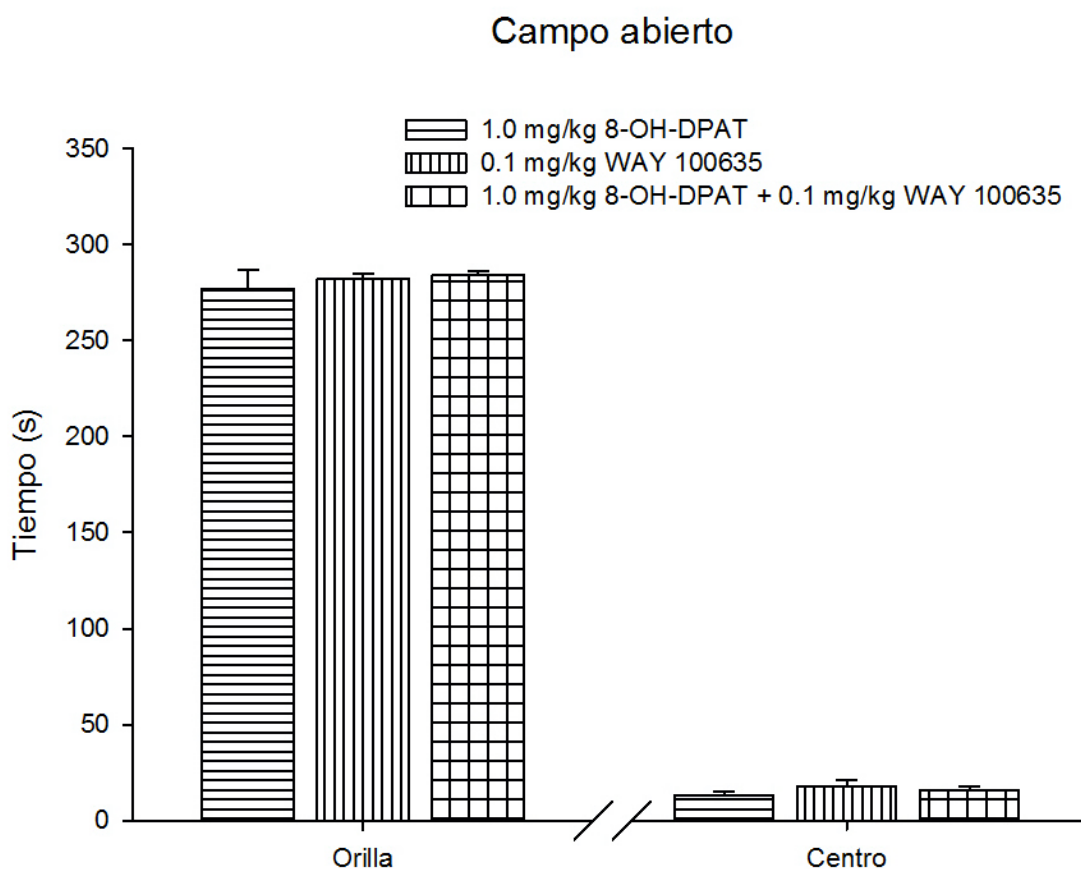


Figura 45. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración conjunta de 8-OH-DPAT y WAY 100635 en el tiempo pasado en la orilla y centro del campo abierto. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo con el protocolo de estrés y la administración de 8-OH-DPAT ($n = 9$) o de WAY 100635 ($n = 10$) y el grupo con el protocolo de estrés y la administración conjunta de ambos fármacos ($n = 9$).

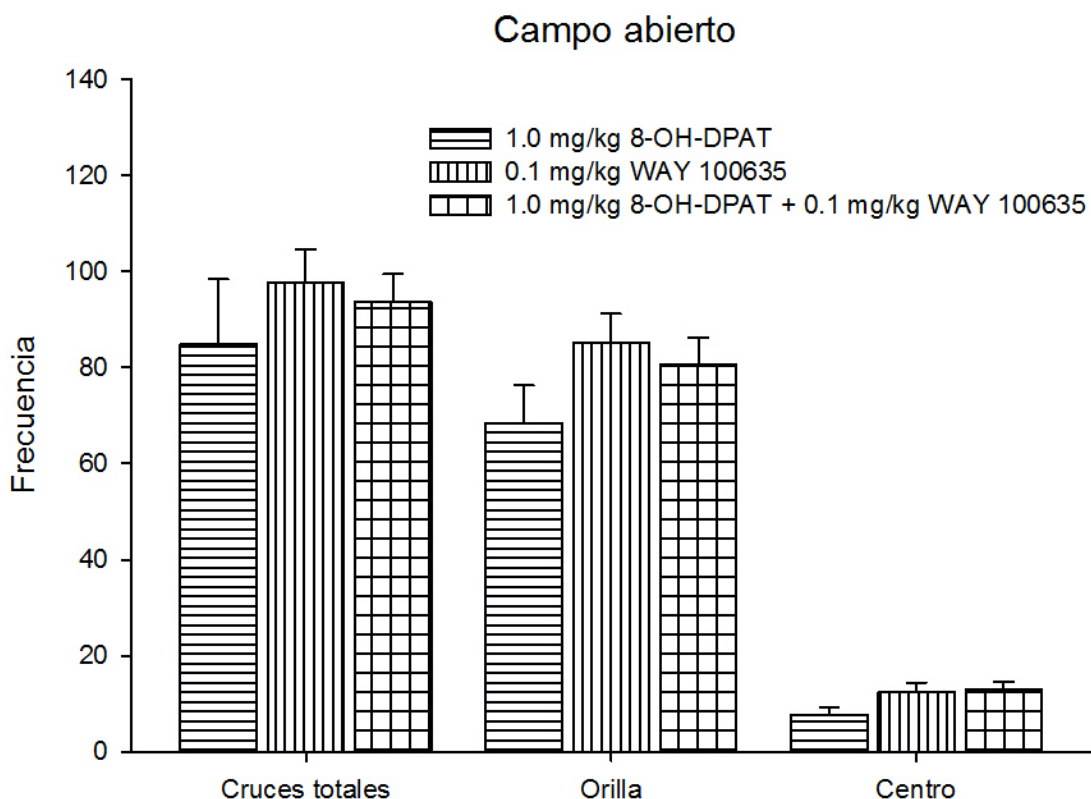


Figura 46. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración conjunta de 8-OH-DPAT y WAY 100635 en los cruces por la orilla, por el centro y los cruces totales del campo abierto. La figura muestra el promedio de número de cruces para el grupo con el protocolo de estrés y la administración de 8-OH-DPAT ($n = 9$) o de WAY 100635 ($n = 10$) y el grupo con el protocolo de estrés y la administración conjunta de ambos fármacos ($n = 9$).

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de inmovilidad ($H = 0.188$, $df = 2$, $p > 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía). Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de acicalamiento ($H = 7.906$, $df = 2$, $p < 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía), entre el grupo al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($\bar{x} = 26.33$, $Me = 19$) y 0.1 mg/kg de WAY 100635 ($\bar{x} = 8.7$, $Me = 2$), pero no con el grupo al que se le administraron en conjunto los dos fármacos (Figura 47).

Campo abierto

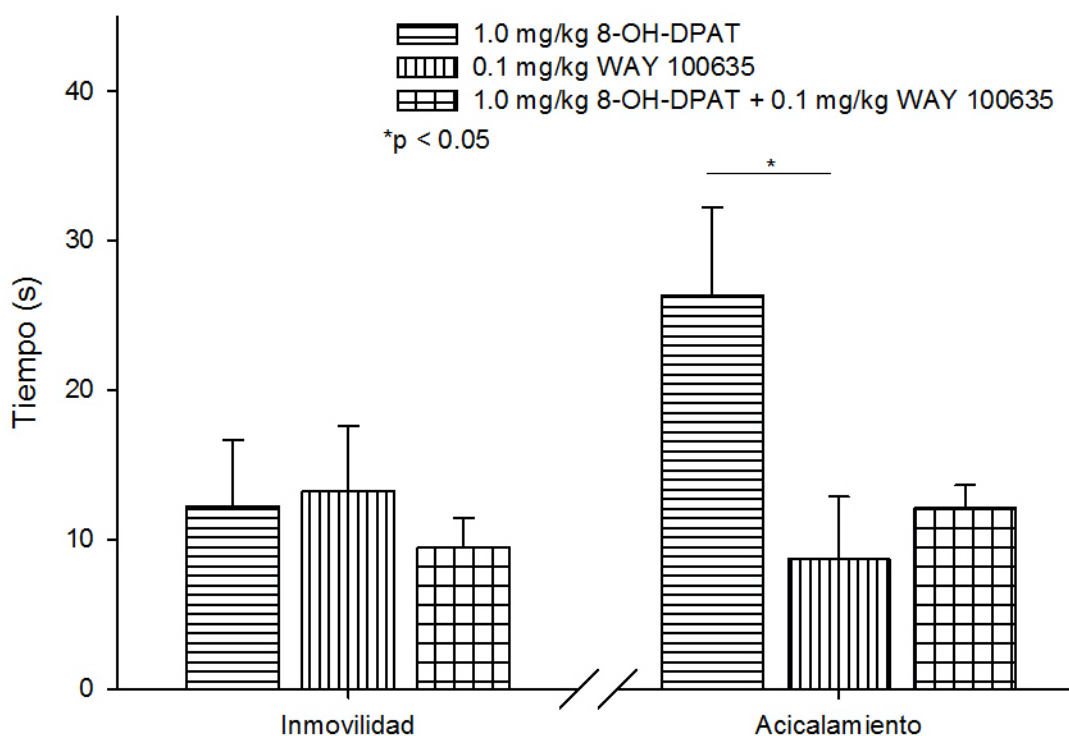


Figura 47. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración conjunta de 8-OH-DPAT y WAY 100635 en las conductas de inmovilidad y acicalamiento durante la prueba de campo abierto. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo con el protocolo de estrés y la administración de 8-OH-DPAT ($n = 9$) o de WAY 100635 ($n = 10$) y el grupo con el protocolo de estrés y la administración conjunta de ambos fármacos ($n = 9$).

3.6.2 Nado forzado

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de nado ($H = 6.761$, $df = 2$, $p < 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía) entre el grupo al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($\bar{x} = 197.22$, $Me = 195$) y el grupo al que se le administró 0.1 mg/kg de WAY 100635 ($\bar{x} = 241$, $Me = 257.5$), pero no con respecto al grupo al que se le administraron en conjunto los dos fármacos (Figura 48).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de escalamiento ($H = 15.898$, $df = 2$, $p < 0.001$; Kruskal-Wallis de una vía) entre el grupo al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($\bar{x} = 60.55$, $Me = 55$), el grupo al que se le administró 0.1 mg/kg de WAY 100635 ($\bar{x} = 18$, $Me = 17.5$) y el grupo al que se le administraron en conjunto 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT y 0.1 mg/kg de WAY 100635 ($\bar{x} = 17.22$, $Me = 15$) (Figura 48).

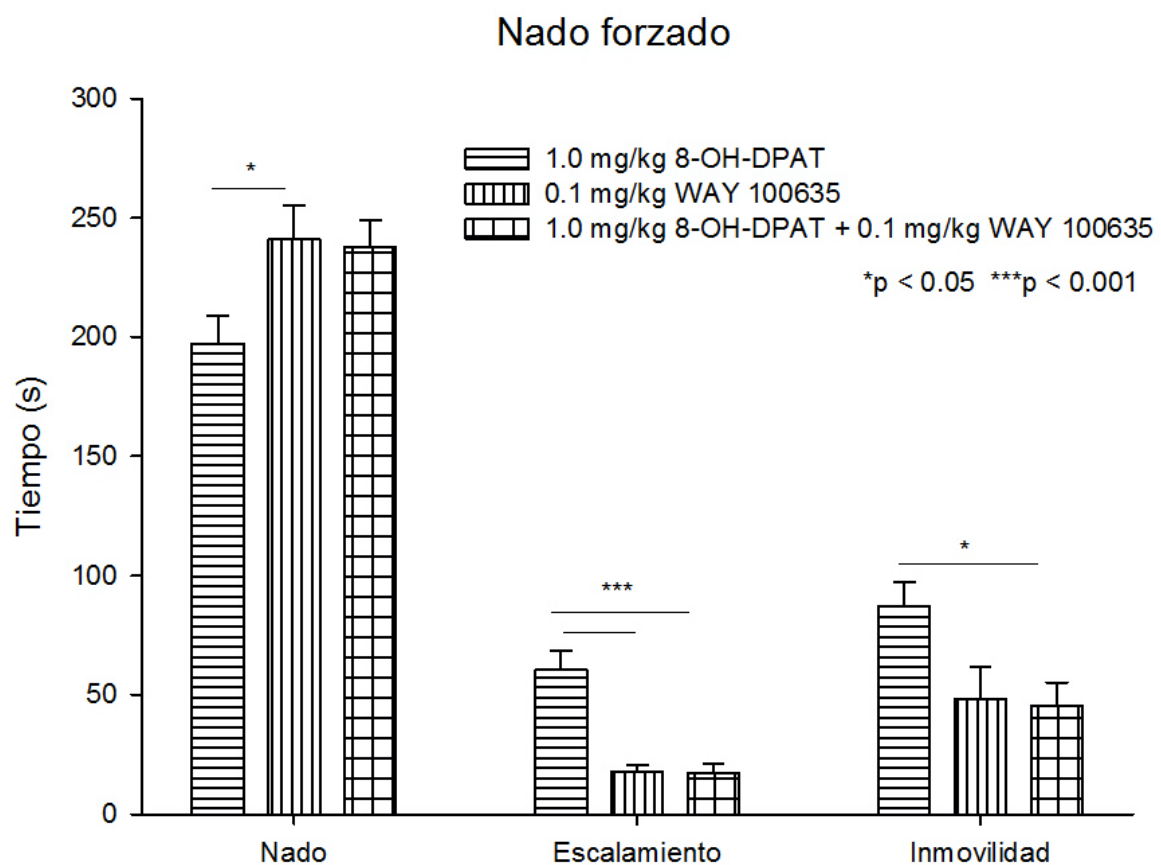


Figura 48. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración conjunta de 8-OH-DPAT y WAY 100635 en las conductas de nado, escalamiento e inmovilidad durante la prueba de nado forzado. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo con el protocolo de estrés y la administración de 8-OH-DPAT ($n = 9$) o de WAY 100635 ($n = 10$) y el grupo con el protocolo de estrés y la administración conjunta de ambos fármacos ($n = 9$).

También se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de inmovilidad ($F_{2,25} = 4.009$, $p < 0.05$) entre el grupo al que se le administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($\bar{x} = 87.22$) y el grupo al que se le administraron en conjunto 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT y 0.1 mg/kg de WAY 100635 ($\bar{x} = 45.27$) (Figura 48).

3.6.3 Preferencia de sacarina

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($H = 0.378$, $df = 2$, $p > 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía) en la preferencia de sacarina entre los grupos (Figura 49).

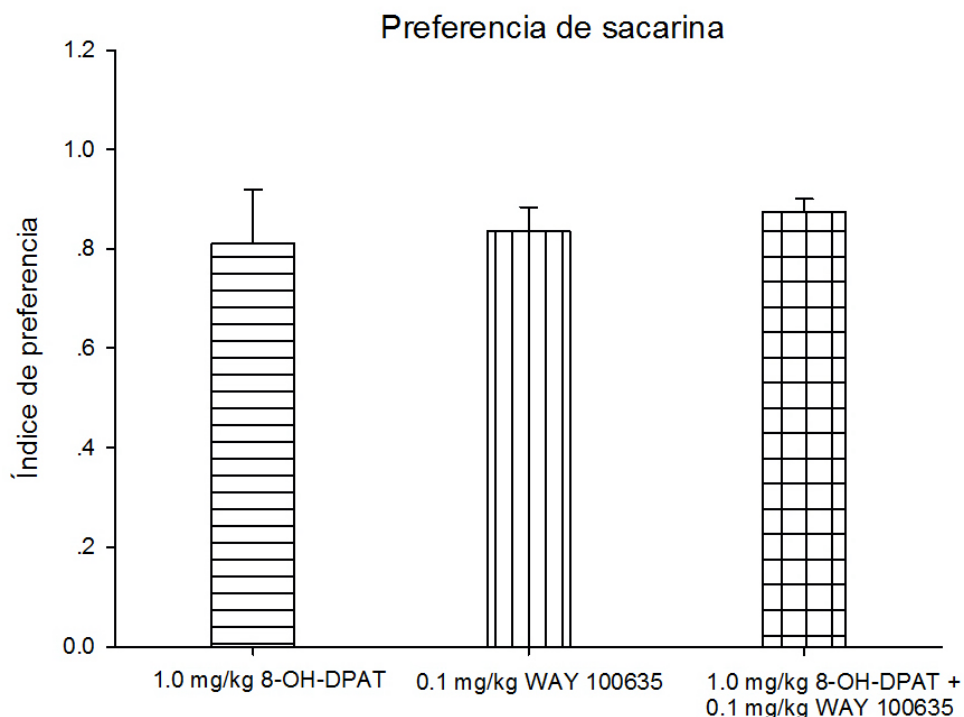


Figura 49. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración conjunta de 8-OH-DPAT y WAY 100635 en el índice de preferencia de sacarina en la prueba de dos botellas. La figura muestra el valor de los mililitros de sacarosa consumidos menos los mililitros de agua consumidos, divididos entre los mililitros totales de líquido consumido, para el grupo con el protocolo de estrés y la administración de 8-OH-DPAT ($n = 9$) o de WAY 100635 ($n = 10$) y el grupo con el protocolo de estrés y la administración conjunta de ambos fármacos ($n = 9$).

3.6.4 Laberinto de Barnes

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo para llegar al agujero de escape ($H = .348$, $df = 2$, $p > 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía) (Figura 50) ni en el número de errores ($H = 1.885$, $df = 2$, $p > 0.05$) entre los grupos (Figura 51).

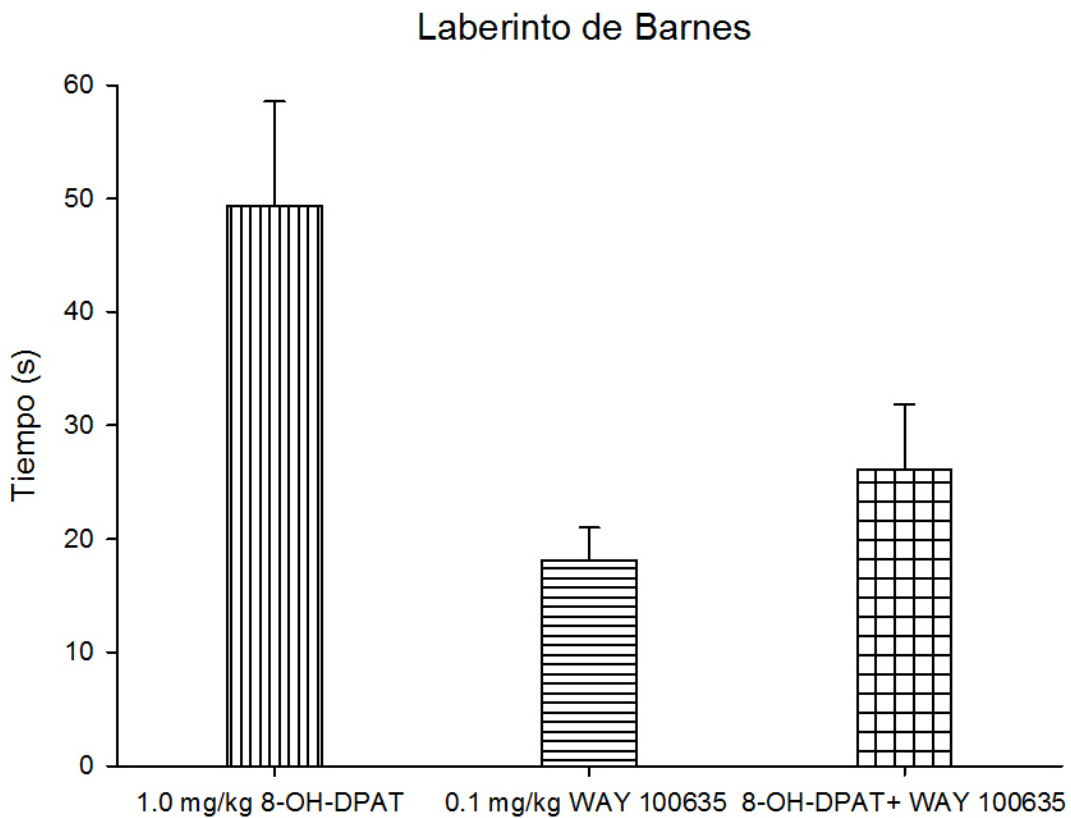


Figura 50. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración conjunta de 8-OH-DPAT y WAY 100635 en tiempo para alcanzar el agujero de escape en el laberinto de Barnes. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo con el protocolo de estrés y la administración de 8-OH-DPAT ($n = 9$) o de WAY 100635 ($n = 10$) y el grupo con el protocolo de estrés y la administración conjunta de ambos fármacos ($n = 9$).

Laberinto de Barnes

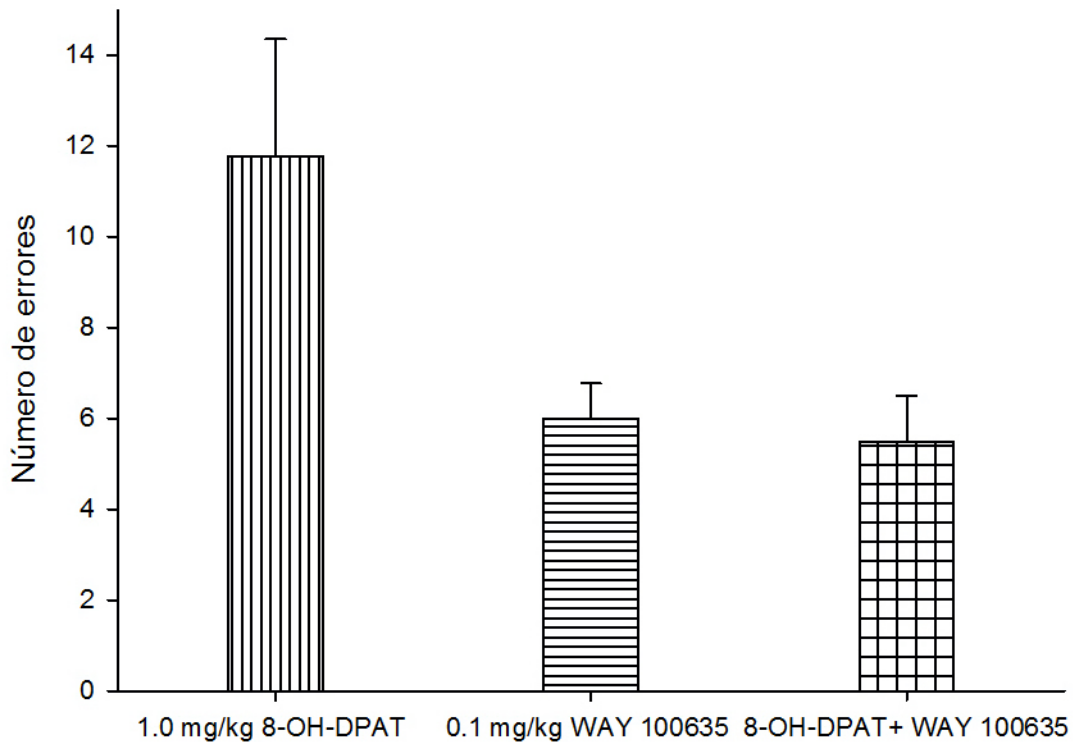


Figura 51. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración conjunta de 8-OH-DPAT y WAY 100635 en número de errores cometidos (agujeros que el animal tocaba antes de alcanzar el agujero de escape) en el laberinto de Barnes. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo con el protocolo de estrés y la administración de 8-OH-DPAT ($n = 9$) o de WAY 100635 ($n = 10$) y el grupo con el protocolo de estrés y la administración conjunta de ambos fármacos ($n = 9$).

3.6.5 Reconocimiento de objetos

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de exploración del objeto familiar ($H = 6.071$, $df = 2$, $p < 0.05$; Kruskal-Wallis de una vía) entre los animales a los que se les administró 1.0 mg/kg de 8-OH-DPAT ($\bar{x} = 37.80$, $Me = 29.93$) y aquellos a los que se les administraron los dos fármacos en conjunto ($\bar{x} = 17.27$, $Me = 14.41$), los cuales pasaron menos tiempo

explorando el objeto familiar. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de exploración del objeto novedoso ($F_{2,25} = 1.735$, $p > 0.05$) entre los grupos (Figura 52).

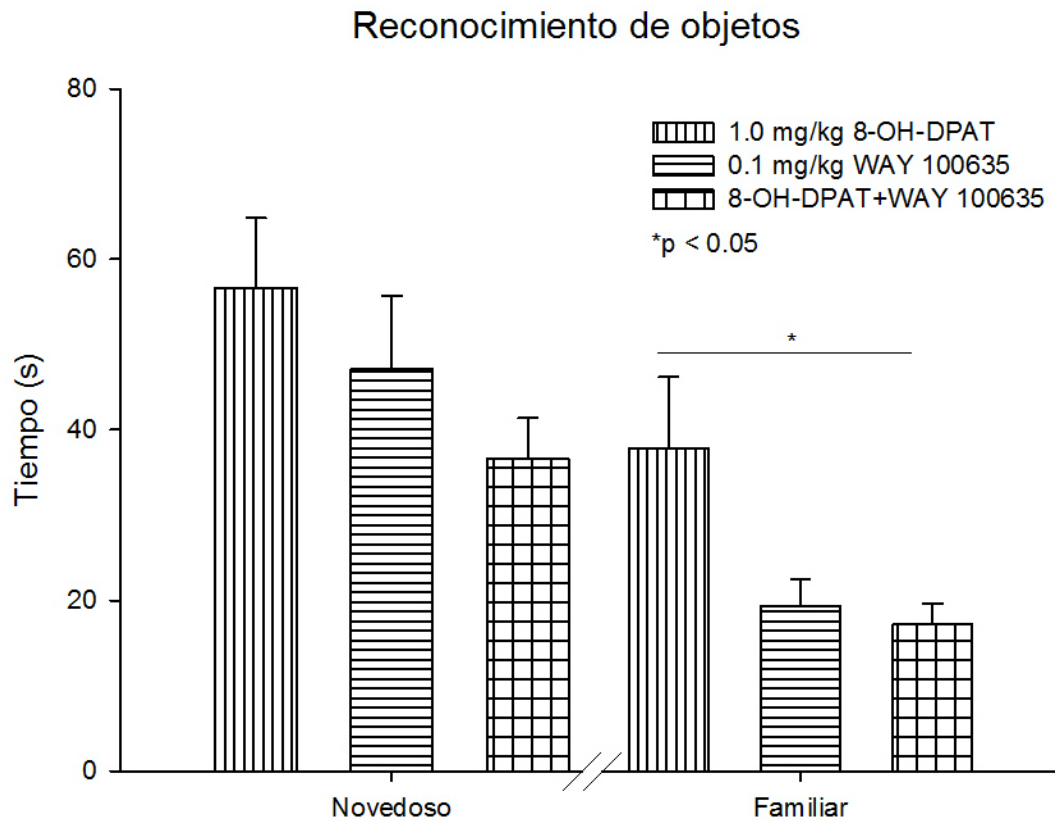


Figura 52. Efecto de la aplicación de la batería de estrés crónico impredecible con la administración conjunta de 8-OH-DPAT y WAY 100635 en tiempo de exploración del objeto novedoso y el familiar durante la prueba de reconocimiento de objetos. La figura muestra el promedio de tiempo en segundos para el grupo con el protocolo de estrés y la administración de 8-OH-DPAT ($n = 9$) o de WAY 100635 ($n = 10$) y el grupo con el protocolo de estrés y la administración conjunta de ambos fármacos ($n = 9$).

En la Tabla 3, se encuentra una síntesis de los resultados obtenidos sobre los indicadores de cada prueba en los diferentes grupos.

Tabla 3. Síntesis de resultados por grupo y prueba

PRUEBA	CUSB	8-OH-DPAT	CUSB + 8-OH-DPAT	WAY 100635	CUSB + WAY 100635	CUSB + 8-OH-DPAT + WAY 100635
Campo abierto	Más tiempo en orilla y en inmovilidad, menos tiempo en centro.	Aumento en tiempo en orilla y en inmovilidad. Disminución de cruces totales.	Menos tiempo en orilla y más en centro con la dosis de 1.0 mg/kg. Más tiempo en acicalamiento y menos en inmovilidad, con la dosis de 1.0 y 2.0 mg/kg, respectivamente.	No se encontraron diferencias en ninguno de los indicadores.	Menos tiempo en inmovilidad y más tiempo en acicalamiento, con las dosis de 0.05 mg/kg y 0.2 mg/kg, respectivamente.	No se encontraron diferencias en ninguno de los indicadores.
Nado forzado	Más tiempo en inmovilidad.	Aumento de nado, disminución de inmovilidad y escalamiento .	Más tiempo en nado y menos en inmovilidad con todas las dosis.	Aumento de nado, disminución de escalamiento e inmovilidad.	No se encontraron diferencias en ninguno de los indicadores.	Menos tiempo de escalamiento y de inmovilidad con respecto a la administración sola de 8-OH-DPAT.
Laberinto de Barnes	Más tiempo de escape, más errores.	Aumento de tiempo de escape y de número de errores.	No se encontraron diferencias en ninguno de los indicadores.	Más número de errores, pero sin aumento en el tiempo de escape.	Menos tiempo de escape con la dosis de 0.2 mg/kg y menor número de errores con todas las dosis.	No se encontraron diferencias en ninguno de los indicadores.
Preferencia de sacarina	No se encontraron diferencias en ninguno de los indicadores.	No se encontraron diferencias en ninguno de los indicadores.	No se encontraron diferencias en ninguno de los indicadores.	Menos preferencia de sacarina.	No se encontraron diferencias en ninguno de los indicadores.	No se encontraron diferencias en ninguno de los indicadores.
Reconocimiento de objetos	Más tiempo explorando el objeto familiar.	No se encontraron diferencias en ninguno de los indicadores.	Más tiempo explorando el objeto familiar.	No se encontraron diferencias en ninguno de los indicadores.	Más tiempo de exploración del objeto familiar. Mayor exploración general.	Menos exploración del objeto familiar con la administración conjunta en comparación con la de 8-OH-DPAT sola.

IV. DISCUSIÓN

4.1 Efecto de CUSB

En primer lugar, en el presente estudio, se encontró que los animales sometidos al estrés con CUSB mostraron diferencias en las pruebas de campo abierto, nado forzado, laberinto de Barnes y reconocimiento de objetos, con respecto a los animales que no fueron sometidos a CUSB. Estas diferencias en las conductas son consideradas indicadores ansiogénicos y depresivos, y ciertamente pueden estar relacionados con cambios fisiológicos ocurridos como respuesta a la exposición al estrés, entre los cuales se encuentra la activación de eje HPA y un aumento de corticosterona, como se ha reportado previamente con la aplicación de CUSB (Torres-Carrillo, 2019).

En el caso de la prueba de preferencia de sacarina, no se encontró un efecto en animales sometidos a CUSB ni en la mayoría de los demás grupos. De manera similar a este resultado, otros estudios han encontrado que, aunque la exposición al estrés disminuye el consumo de sacarosa, esta diferencia no es significativa en animales criados en grupo, sólo lo es en animales criados en aislamiento (D'Aquila, Brain y Willner, 1994). Asimismo, el efecto que se encuentra en la prueba de preferencia de sacarina varía entre los distintos protocolos de estrés que se usan; en algunos, se ha hallado un aumento del consumo de sacarina, y en otras una disminución, dependiendo del tipo de estrés al que se expone a los animales (Burgado *et al.*, 2014; Macedo *et al.*, 2018).

También se ha reportado que algunos de los animales expuestos al estrés reducen su consumo de sacarina en la primera fase del test, por lo que algunos

estudios (Herrera-Pérez, Martínez-Mota y Fernández-Guasti, 2008; Récamier-Carballo, Estrada-Camarena, Reyes y Fernández-Guasti, 2012) seleccionan sólo a los animales que muestran reducción en el consumo de sacarina para las manipulaciones experimentales, mientras que en esta investigación no se excluyó a los animales con este criterio. Estos factores pueden estar relacionados con la falta de efecto encontrada en la prueba de preferencia de sacarina en el presente estudio.

4.2 Efecto de la administración de 8-OH-DPAT

Con la administración de 8-OH-DPAT en animales sin estrés, se encontraron indicadores ansiogénicos en la prueba de campo abierto (como el aumento de cruces en la orilla y del tiempo de inmovilidad) y alteración de la memoria en la prueba de laberinto de Barnes (mayor tiempo para llegar al agujero de escape y más errores). Sin embargo, en el campo abierto, también se encontró un menor número de cruces totales, lo que puede indicar cambios a nivel motor que pudieran afectar la interpretación de los resultados.

Por otro lado, en la prueba de nado forzado, se hallaron indicadores antidepresivos (más tiempo de nado y menor de inmovilidad), mientras que en el laberinto de Barnes se hallaron más errores y aumentó el tiempo en llegar a la salida de la prueba, pero no se halló un efecto en la prueba de reconocimiento de objetos. En otros estudios, también se ha encontrado un efecto diferente de 8-OH-DPAT, dependiendo de la prueba usada; por ejemplo, se ha reportado que produce un efecto ansiolítico en el test de interacción social y laberinto elevado, pero un efecto ansiogénico en la respuesta de miedo acústico y otros test de interacción social. Parece que la diferencia entre si se encuentran indicadores

ansiolíticos o ansiogénico depende de la vía de señalización que es prioritariamente activada para la tarea concreta (Griffin *et al.*, 2005).

En contraste, con la administración 8-OH-DPAT en animales sometidos a CUSB, en la prueba de campo abierto, se encontraron indicadores ansiolíticos con respecto a animales a los que se les administró solución salina, tales como mayor acicalamiento y tiempo en el centro del campo, y menor tiempo en inmovilidad. También se halló más tiempo de nado y menos de inmovilidad en la prueba de nado forzado; esto concuerda con lo encontrado por Miyake y colaboradores (2014), quienes reportan que ocurre lo mismo en ratas tratadas con hormona adrenocorticotrópica y a las que se les administró 8-OH-DPAT. Los resultados de estas dos pruebas (campo abierto y nado forzado) indican un efecto benéfico de 8-OH-DPAT en animales con estrés.

Asimismo, no se encontró un efecto sobre la prueba de laberinto de Barnes. Estos resultados son contrarios a lo encontrado por Malá y colaboradores (2013) quienes hallaron una mejora en el aprendizaje en laberinto de agua, con la administración crónica de 8-OH-DPAT asociada con un aumento de la proliferación celular en el giro dentado del hipocampo. Sin embargo, otros estudios han reportado que la administración de 8-OH-DPAT en animales expuestos al estrés no genera un efecto en el aprendizaje (Harvey, 2003); en este caso, tampoco se halla un efecto en memoria espacial. No obstante, se encontró un efecto sobre la prueba de reconocimiento de objetos: los animales pasaron más tiempo explorando el objeto familiar; esto concuerda con otros estudios que reportan que los animales a los que se les administró 8-OH-DPAT pasan más tiempo en exploración total (Carli y Samanin, 1988).

De manera general, animales control a los que se les administró 8-OH-DPAT mostraron prioritariamente efectos ansiogénicos y alteraciones en memoria, mientras que los animales sometidos a CUSB y que luego se les administró el fármaco mostraron indicadores ansiolíticos y antidepresivos. Estos resultados sugieren que la sola administración de 8-OH-DPAT no da cuenta de su efecto ansiolítico o antidepresivo, sino que se trata de una interrelación entre el efecto del fármaco y el estado del sistema en el cual se administra. Por ejemplo, se ha hallado que un aumento de glucocorticoides disminuye la densidad de 5HT_{1A} en hipocampo (Griffin *et al.*, 2005), mientras que, con la administración de un ATC, se encuentra un aumento de ARNm de 5-HT_{1A} en corteza orbitofrontal e hipocampo (Pitychoutis *et al.*, 2012). En ese sentido, los fármacos serotoninérgicos modularían las alteraciones en el sistema generadas por la exposición al estrés, lo que estaría en congruencia con lo encontrado en el presente estudio. Esto también concuerda con otros estudios en los que se han encontrado resultados diferentes, dependiendo de si los animales son sometidos al estrés o no (Espejo y Gil, 1997).

Al respecto, otras investigaciones sobre el efecto de los fármacos serotoninérgicos en sujetos sin alteraciones manifiestas no han encontrado resultados concluyentes; por ejemplo, los resultados son inconsistentes respecto a la administración de ISRS y otros fármacos antidepresivos en personas sin enfermedad (Knorr y Kessing, 2010; Serretti *et al.*, 2010). La divergencia se ha explicado en relación con los diferentes métodos y criterios de inclusión de los participantes. También se han encontrado efectos diferenciales, dependiendo de la duración del tratamiento y de si se miden funciones de procesamiento cognitivo, emocional o fisiológicas.

Otros estudios también han hallado resultados ansiolíticos con agonistas de receptores 5HT_{1A}, como la alnespirona (Casanovas, Lesourd y Artigas, 1997). Este efecto se ha relacionado con el hecho de que la activación serotoninérgica puede inhibir la liberación de la CRH en el PVN como parte del sistema de retroalimentación negativa del eje HPA (Kent, Coplan y Gorman, 1998). De hecho, se ha encontrado que la administración de 8-OH-DPAT en hipotálamo dorsomedial inhibe la activación del eje HPA inducida por estrés y suprime el aumento de corticosterona en sangre, posiblemente a través de la inhibición de las proyecciones glutamatérgicas al NPV (Stamper *et al.*, 2017). Esta vía de acción podría asociarse con la disminución de los indicadores del estrés después de la administración de fármacos serotoninérgicos.

4.3 Efecto de la administración de WAY 100635

La administración de WAY 100635 en animales control no tuvo un efecto en la prueba de campo abierto ni reconocimiento de objetos. Sin embargo, a diferencia de otros estudios en los que sólo se encuentra un efecto de WAY 100635 con la coadministración con algún antidepresivo (Bristow *et al.*, 2000; Estrada-Camarena *et al.*, 2006; Muraki *et al.*, 2008), en el presente estudio, se encontró un efecto en la prueba de nado forzado en animales sin estrés a los que se les administró 0.1 mg/kg de WAY 100635: se observó mayor tiempo en nado y menos de inmovilidad y escalamiento. Estos resultados son similares a los encontrados con la administración de 8-OH-DPAT en animales sin estrés en la presente investigación, lo cual sugiere que, aunque WAY 100635 actúa de manera distinta sobre los receptores 5-HT_{1A} (Burke *et al.*, 2013; Forster *et al.*, 1995; Hensler y Durgam, 2001), ambos muestran un efecto conductual similar en algunas de las pruebas, lo que posiblemente está relacionado con el hecho de

que los receptores 5HT_{1A} se encuentran a nivel presináptico y postsináptico, y estos fármacos pueden ejercer un efecto diferencial en ellos (Cao y Rodgers, 1997; Rioja *et al.*, 2006; Shimizu *et al.*, 2000).

El grupo de animales control a los que se les administró WAY 100635 fue el único en el que se halló una menor preferencia de sacarina, lo que se interpreta como anhedonia. Esto sugiere que la activación del sistema serotoninérgico podría tener un efecto perjudicial sobre el estado de ánimo en animales no estresados. También se encontró que los animales control a los que se les administró WAY 100635 tuvieron más número de errores en la prueba de laberinto de Barnes, pero no hubo cambios en el tiempo de llegar al agujero de escape, por lo que no se puede descartar que se trate de un efecto de motricidad más que de memoria.

Por otro lado, con la administración de WAY 100635 en animales sometidos a CUSB, se observó menor tiempo en inmovilidad y aumento en el periodo de acicalamiento en la prueba de campo abierto, aunque no con todas las dosis. En otros estudios, se ha encontrado un efecto ansiolítico de WAY 100635; por ejemplo, Barros y colaboradores (2003) encontraron una disminución de la evitación por miedo y aumento de la exploración con la administración de WAY 100635 en primates no humanos sometidos a exposición de predador. Los resultados encontrados en la prueba de campo abierto también sugieren que WAY 100635 puede ejercer un efecto ansiolítico en animales que han sido sometidos al estrés.

A diferencia de otros estudios que han encontrado efectos antidepresivos de WAY 100365 en animales con estrés crónico medio (Przegaliński, 1995), en el

presente estudio, no se halló un efecto en la prueba de nado forzado ni en preferencia de sacarina en animales sometidos a CUSB, por lo que, en este caso, WAY 100635 no tuvo un efecto sobre indicadores del estado de ánimo en animales estresados. Esto sugiere que el fármaco tiene un efecto prioritario sobre indicadores ansiolíticos más que sobre indicadores antidepresivos.

Con la administración de WAY 100635, los animales estresados tuvieron menos errores y tardaron menos tiempo en llegar al escape en la prueba de laberinto de Barnes que los animales a los que se les administró vehículo, lo cual indica un efecto sobre la memoria. Mientras que, en la prueba de reconocimiento de objetos, se hallaron diferencias en la exploración del objeto novedoso, pero sólo entre las diferentes dosis, no con respecto al grupo al que se le administró vehículo. En cambio, con la administración de la dosis más baja del fármaco, los animales pasaron más tiempo explorando el objeto familiar.

Resulta interesante que, aunque tanto 8-OH-DPAT como WAY 100635 tuvieron efectos similares en animales sometidos a CUSB, sólo WAY 100635 tuvo un efecto sobre la tarea de laberinto de Barnes. Esto es consistente con estudios que sugieren que WAY 100635 tiene la particularidad de generar un efecto sobre los indicadores cognitivos. Por ejemplo, en otro estudio, se encontró una mejora en la consolidación y recuperación de memoria en animales estresados a los que se les administró WAY 100635 en la amígdala basolateral (Sardari *et al.*, 2015).

Este efecto se ha asociado con el hecho de que el disparo neuronal de las células piramidales del hipocampo CA1 disminuye significativamente en condiciones de estrés, y se ha encontrado que WAY 100635 puede impedir esa disminución en el disparo neuronal (Tada, Kasamo, Suzuki, Matsuzaki y Kojima,

2004). Además, el aumento de serotonina en el hipocampo producido después de la exposición al estrés inhibe la inducción de potenciación a largo plazo a través de los receptores 5-HT_{1A}, y WAY 100635 podría alterar esa inhibición (Tada, Kasamo, Suzuki, Matsuzaki y Kojima, 2004), lo que podría estar detrás de sus efectos procognitivos.

4.4 Efecto de la coadministración de 8-OH-DPAT y WAY 100635

En otros estudios, se ha encontrado que WAY 100635 antagoniza el efecto de 8-OH-DPAT cuando es administrado en el hipocampo ventral y dorsal (Casanovas *et al.*, 1997; Mendonça y Guimarães, 1996), por lo que podrían esperarse efectos opuestos con la administración de 8-OH-DPAT y WAY 100635. En contraste, en el presente estudio, se encontró un efecto similar en animales sometidos a CUSB; tanto la administración de 8-OH-DPAT como la de WAY 100635 generaron efectos ansiolíticos, pero 8-OH-DPAT mostró un efecto antidepresivo, mientras que WAY 100635 propició una mejora en la tarea de memoria.

Otros estudios muestran que la coadministración de WAY con fármacos antidepresivos facilita la neurotransmisión serotoninérgica y acelera la aparición de los efectos ansiolíticos (Bristow *et al.*, 2000; Estrada-Camarena *et al.*, 2006; Muraki *et al.*, 2008), por lo que otra hipótesis que podría explicar esto sería que sucediera algo similar la administración de 8-OH-DPAT y WAY 100635 en conjunto.

En el presente estudio, no se halló una adición de los efectos con la administración conjunta en la mayoría de las pruebas. Únicamente se hallaron

diferencias entre la administración de 8-OH-DPAT sola y la administración de ambos fármacos en conjunto en la inmovilidad en nado forzado (menor inmovilidad con la administración en conjunto) y en el tiempo de exploración del objeto familiar (menor tiempo con la administración en conjunto). El alcance de la presente investigación no permite determinar el mecanismo molecular a través del cual los fármacos ejercieron su efecto ansiolítico o ansiogénico. Sin embargo, diversos estudios han sugerido que la acción terapéutica de los agonistas 5-HT_{1A} es a través de los autorreceptores (Rioja *et al.*, 2006; Shimizu *et al.*, 2000). Esto concuerda con el hecho de que en esta investigación se encontró un efecto similar con la administración del agonista como del antagonista en animales sometidos a CUSB.

4.5 Otras consideraciones

No puede descartarse que el efecto hallado esté relacionado con la activación de otros sistemas de neuromodulación que afecten los fármacos de manera directa o indirecta. Por ejemplo, se ha encontrado que la administración de 8-OH-DPAT aumenta la liberación de dopamina en la corteza prefrontal medial (Rasmusson, Goldstein, Deich, Bunny y Roth, 1994), disminuye la frecuencia sináptica de GABA (Kimura *et al.*, 2011) y puede inhibir la excitabilidad de glutamato que se produce después de la exposición al estrés y proteger de excitotoxicidad (Tada *et al.*, 2004), lo cual podría contribuir a sus propiedades ansiolíticas (Cao y Rodgers, 1997).

También, el metabolito de WAY 100635 (WAY 100634) actúa sobre los adrenorreceptores alfa 1, lo cual puede mediar el efecto que tiene, al suprimir la actividad noradrenérgica en el LC. De hecho, se han encontrado efectos

similares a los de WAY 100635 con la administración de NAN-190 y SDZ 216-525, fármacos con afinidad a los adrenorreceptores alfa 1, lo que puede apoyar la idea de que el metabolito de WAY 100635 participe en su efecto ansiolítico (Barros *et al.*, 2003; Cao y Rodgers, 1997).

Además, debe considerarse la interacción del sistema serotoninérgico con las moléculas que están involucradas en la remodelación neural, ya que éstas favorecen la restauración de los cambios ocurridos en la estructura neural después de la exposición al estrés, por lo que los efectos ansiolíticos observados conductualmente pueden estar relacionados con estos mecanismos (McEwen *et al.*, 2015). Asimismo, los receptores 5-HT_{1A} también se encuentran en células gliales (Kettenmann y Ransom, 2013), por lo que el efecto de los fármacos que estimulan estos receptores podría verse mediado por la señalización en estas células.

Futuros estudios podrían explorar otras vías de acción como las mencionadas, por las que 8-OH-DPAT y WAY 100635 podrían estar ejerciendo su efecto en los trastornos asociados con el estrés. Cabe señalar que los estudios de farmacología conductual, como la presente investigación, brindan información relevante que va más allá de la sola medición de indicadores fisiológicos —que, en algunos casos, ha sido insuficiente para valorar la severidad del efecto del estrés—, y esta información incluye las implicaciones conductuales, emocionales y cognitivas (Hollon, Burgeno y Phillips, 2015).

La presente investigación se suma a los estudios previos que muestran que los receptores 5HT_{1A} están fuertemente implicados en la modulación de conductas asociadas con el estrés. Aunque existe mucha variabilidad en los

resultados encontrados con los diferentes fármacos, estas discrepancias pueden relacionarse con el efecto que tienen los diversos diseños experimentales usados, la vía de administración, las dosis y las pruebas usadas, en la activación prioritaria de los receptores 5HT_{1A} presinápticos o postsinápticos (Griffin *et al.*, 2005). Uno de los factores que puede contribuir a esto es que, tal como se ha encontrado en otros estudios, la desensibilización de los autorreceptores 5-HT_{1A} se limita a ciertas regiones del cerebro, lo que puede afectar prioritariamente ciertas conductas y contribuir a la discrepancia de resultados en las diferentes conductas medidas (Sipos, Bauman, Widholm y Kant, 2000).

CONCLUSIONES

En la presente investigación, se encontró que los efectos ansiolíticos y antidepresivos que surgen de la administración de los fármacos 8-OH-DPAT y WAY 100635 dependen de una interrelación entre la acción del fármaco por sí mismo y el efecto que ejerce la exposición al estrés en el organismo. Se observó que, con la administración de ambos fármacos, los animales sometidos al estrés muestran indicadores ansiolíticos y antidepresivos en diversas pruebas conductuales, con respecto a los animales a los que se les administró vehículo. Sin embargo, esto no ocurrió en animales que no fueron sometidos al estrés, en los cuales incluso se halló el efecto opuesto en algunas de las pruebas.

Los resultados de la presente investigación sugieren que las propiedades ansiolíticas y antidepresivas de los fármacos serotoninérgicos que actúan sobre los receptores $5HT_{1A}$, tal como el 8-OH-DPAT y WAY 100635, se encuentran cuando el sistema está basalmente alterado y el efecto es diferente de lo que se observa en animales sin exposición al estrés.

Otro hallazgo notable es que ambos fármacos, tanto el agonista como el antagonista de los receptores $5HT_{1A}$, mostraron ciertos indicadores ansiolíticos en animales sometidos a CUSB, esto refuerza la hipótesis de que el efecto ocurre por una acción tanto a nivel presináptico como postsináptico, logrando un aumento de la actividad serotoninérgica, posiblemente a través del bloqueo de los autorreceptores $5-HT_{1A}$, en el caso de WAY 100635, y por la estimulación de los receptores postsinápticos $5-HT_{1A}$, en el caso de 8-OH-DPAT.

Los resultados de la administración conjunta introducen otras interrogantes respecto a la farmacología involucrada en el efecto de ambos fármacos, apuntando a la posibilidad de que su acción directa o indirecta sobre otros sistemas de neuromodulación esté detrás de sus efectos ansiolíticos y antidepresivos.

Es claro que los receptores 5HT_{1A} están fuertemente involucrados en la regulación de la respuesta de estrés y sus derivaciones a trastornos de ansiedad y depresión. Así, el presente estudio contribuye con la exploración del mecanismo de acción particular por el cual los fármacos serotoninérgicos ejercen su efecto sobre la sintomatología de los trastornos relacionados con el estrés, de manera que se comprenda de forma más completa la respuesta de los organismos ante eventos estresantes.

AGRADECIMIENTOS

A Ilse, mi hermana gemela y la persona más imprescindible en mi vida, por hacerme creer en lo imposible y porque sin ella no sería nada de lo que soy. Gracias por apoyarme, entenderme y quererme de forma incondicional, no creo que haya una unión más grande que la nuestra.

A mi papá y mamá, que siempre me han llenado de amor, apoyo y certeza. A mis hermanos Josué, Crisol y Josías, de quienes he aprendido tanto, por hacerme sentir siempre acompañada. Y a mis sobrinos, por darme la energía para seguir. Gracias por estar siempre presentes.

A Hazael, por haberme brindado tanta tranquilidad, comprensión y cariño, por ser un axioma en mi vida y ser el mejor concierto.

A Anaid, Ángel, Miguel, Fernando y Antonio por su genuina amistad, porque siempre me han dado apoyo y cariño en cada paso que doy.

Al Dr. Hugo Sánchez Castillo, por haber sido un verdadero y extraordinario mentor desde las etapas más tempranas de mi formación y hasta el día de hoy. Y a mis tutores: el Dr. Alonso Fernández, el Dr. Roberto Prado, el Dr. Ataúlfo Martínez y el Dr. Octavio García, por su sobresaliente guía para el desarrollo de esta investigación.

A mis compañeros de laboratorio, por aportar sus conocimientos y colaboración para enriquecer este trabajo.

A la UNAM, que sigue dándome tanto.

¡Gracias!

REFERENCIAS

- Amat, J., Matus-Amat, P., Watkins, L. R., y Maier, S. F. (1998). Escapable and inescapable stress differentially alter extracellular levels of 5-HT in the basolateral amygdala of the rat. *Brain research*, *812*, 113-120. doi: 10.1016/s0006-8993(98)00960-3.
- Arnsten, A. F. T. (2015). Stress weakens prefrontal networks: Molecular insults to higher cognition. *Nature Neuroscience*, *18*(10), 1376-1385. doi: 10.1038/nn.4087.
- Bale, T. L., y Epperson, C. N. (2015). Sex differences and stress across the lifespan. *Nature Neuroscience*, *18*(10), 1413-1420. doi: 10.1038/nn.4112.
- Barden, N. (2004). Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. *Journal of Psychiatry Neuroscience JPN*, *29*(3), 185-193.
- Barros, M., Mello, E. L., Maior, R. S., Müller, C. P., De Souza Silva, M. A., Carey, R. J., ... Tomaz, C. (2003). Anxiolytic-like effects of the selective 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY 100635 in non-human primates. *European Journal of Pharmacology*, *482*(1-3), 197-203. doi: 10.1016/j.ejphar.2003.09.064.
- Blanchard, D. C., Defensor, E. B., y Blanchard, R. J. (2010). Fear, Anxiety, and Defensive Behaviors in Animals. *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience*, 532-537. doi: 10.1016/B978-0-08-045396-5.00090-7.
- Bohmker, K., Eyson, A. S., Yocca, F. D., y Meller, M. (1993). Comparative effects of chronic 8-OH-PAT, gepirone and ipsapirone treatment on the sensitivity of somatodendritic 5-HT_{1A} autoreceptors. *Neuropharmacology*, *32*(6), 527-534.
- Bristow, L. J., O'Connor, D., Watts, R., Duxon, M. S., y Hutson, P. H. (2000). Evidence for accelerated desensitisation of 5-HT_{2C} receptors following combined treatment with fluoxetine and the 5-HT_{1A} receptor antagonist,

- WAY 100,635, in the rat. *Neuropharmacology*, 39(7), 1222-1236. doi: 10.1016/S0028-3908(99)00191-4.
- Bruner, C. A., y Vargas, I. (1994). The activity of rats in a swimming situation as a function of water temperature. *Physiology and Behavior*, 55(1), 21-28. doi: 10.1016/0031-9384(94)90004-3.
- Burgado, J., Harrella, C. S., Eacreta, D., Reddya, R., Barnuma, C. J., Tansey, M. G., ... Neigha, G. N. (2014). Two weeks of predatory stress induces anxiety-like behavior with co-morbid depressive-like behavior in adult male mice. *Behavioural Brain Research*, 176(3), 139-148. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.040.
- Burke, T. F., Advani, T., Adachi, M., Monteggia, L. M., y Hensler, J. G. (2013). Sensitivity of hippocampal 5-HT_{1A} receptors to mild stress in BDNF-deficient mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(3), 631-645. doi: 10.1017/S1461145712000466.
- Calhoon, G. G., y Tye, K. M. (2015). Resolving the neural circuits of anxiety. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1394-1404. doi: 10.1038/nn.4101.
- Can, A., Dao, D. T., Arad, M., Terrillion, C. E., Piantadosi, S. C., y Gould, T. D. (2011). The mouse forced swim test. *Journal of Visualized Experiments*, (58), 4-8. doi: 10.3791/3638.
- Cano-Vindel, A. (2003). Desarrollos actuales en el estudio del control emocional. *Ansiedad y Estrés*, 9(2-3), 203-229.
- Cao, B. J., y Rodgers, R. J. (1997). Influence of 5-HT_{1A} receptor antagonism on plus-maze behaviour in mice. II. WAY 100635, SDZ 216-525 and NAN-190. *Pharmacology Biochemistry y Behavior*, 58(2), 593-603. doi: 10.1016/s0091-3057(97)00279-7.
- Carli, M., y Samanin, R. (1988). Potential anxiolytic properties of 8-hydroxy-2-(Di-N-propylamino)tetralin, a selective serotonin_{1A} receptor agonist.

- Psychopharmacology*, 94(1), 84-91. doi: 10.1007/BF00735886.
- Carrasco, G. A., y Van de Kar, L. D. (2003). Neuroendocrine pharmacology of stress. *European Journal of Pharmacology*, 463(1-3), 235-272. doi: 10.1016/S0014-2999(03)01285-8.
- Casanovas, J. M., Lesourd, M., y Artigas, F. (1997). The effect of the selective 5-HT1A agonist alnespirone (S-20499) and 8-OH-DPAT on extracellular 5-hydroxytryptamine in different regions of the rat brain. *British Journal of Pharmacology*, 122(4), 733-741.
- Chaouloff, F. (1993). Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Research Reviews*, 18(1), 1-32. doi: 0.1016/0165-0173(93)90005-K.
- Chen, G., Yang, D., Yang, Y., Li, J., Cheng, K., Tang, G., ... Xie, P. (2015). Amino acid metabolic dysfunction revealed in the prefrontal cortex of a rat model of depression. *Behavioural Brain Research*, 278, 286-292. doi: 10.1016/j.bbr.2014.05.027.
- D'Aquila, P. S., Brain, P., y Willner, P. (1994). Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiology y Behavior*, 56(5), 861-867. doi: 10.1016/0031-9384(94)90316-6.
- Daskalakis, N. P., Yehuda, R., y Diamond, D. M. (2013). Animal models in translational studies of PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1895-1911. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.06.006.
- De Kloet, E. R., Joëls, M., y Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463-47. doi: 10.1038/nrn1683.
- Espejo, E. F., y Gil, E. (1997). Single restraint stress sensitizes acute chewing movements induced by haloperidol, but not if the 5-HT(1A) agonist 8-OH-DPAT is given prior to stress. *Brain Research*, 755(2), 351-355. doi:

10.1016/S0006-8993(97)00242-4.

Estrada-Camarena, E., López-Rubalcava, C., y Fernández-Guasti, A. (2006).

Facilitating antidepressant-like actions of estrogens are mediated by 5-HT_{1A} and estrogen receptors in the rat forced swimming test.

Psychoneuroendocrinology, 31(8), 905-914. doi:

10.1016/j.psyneuen.2006.05.001.

Evenden, J. (1999). Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings-

Journal of Psychopharmacology, 13(2), 180-192. doi:

10.1177/026988119901300211.

Forster, E. A., Cliffe, I. A., Bill, D. J., Dover, G. M., Jones, D., Reilly, Y., y Fletcher,

A. (1995). A pharmacological profile of the selective silent 5-HT_{1A} receptor antagonist, WAY-100635. *European Journal of Pharmacology*, 281(1), 81-88.

doi: 10.1016/0014-2999(95)00234-C.

Gould, E. (1999). Serotonin and hippocampal neurogenesis.

Neuropsychopharmacology, 21(99), 46S-51S. doi: 10.1016/S0893-

133X(99)00045-7.

Graeff, F. G., Guimarães, F. S., De Andrade, T. G. C. S., y Deakin, J. F. W. (1996).

Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54(1), 129-141. doi: 10.1016/0091-3057(95)02135-3.

Griffin, W. C., Skinner, H. D., y Birkle, D. L. (2005). Prenatal stress influences 8-

OH-DPAT modulated startle responding and [3H]-8-OH-DPAT binding in rats.

Pharmacology Biochemistry and Behavior, 81(3), 601-607. doi:

10.1016/j.pbb.2005.04.013.

Hariri, A. R., y Holmes, A. (2015). Finding translation in stress research. *Nature*

Neuroscience, 18(10), 1347-1352. doi: 10.1038/nn.4111.

Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., ...

Weinberger, D. R. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the

- response of the human amygdala. *Science*, 297(5580), 400-403. doi: 10.1126/science.1071829.
- Harvey, J. A. (2003). Role of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in learning. *Learning y Memory*, 10(5), 355-362. doi: 10.1101/lm.60803.
- Hensler, J. G., y Durgam, H. (2001). Regulation of 5-HT_{1A} receptor-stimulated [35S]-GTPγS binding as measured by quantitative autoradiography following chronic agonist administration. *British Journal of Pharmacology*, 132(2), 605-611. doi: 10.1038/sj.bjp.0703855.
- Herrera-Pérez, J. J., Martínez-Mota, L., y Fernández-Guasti, A. (2008). Aging increases the susceptibility to develop anhedonia in male rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(8), 1798-1803. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.07.020.
- Hollon, N. G., Burgeno, L. M., y Phillips, P. E. M. (2015). Stress effects on the neural substrates of motivated behavior. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1405-1412. doi: 10.1038/nn.4114.
- Jiang, X., Xing, G., Yang, C., Verma, A., Zhang, L., y Li, H. (2008). Stress impairs 5-HT_{2A} receptor-mediated serotonergic facilitation of GABA release in juvenilerate basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology*, 34(2), 410-423. doi: 10.1038/npp.2008.71.
- Kalueff, A. V., y Tuohimaa, P. (2004a). Experimental modeling of anxiety and depression. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 64(4), 439-448.
- Kalueff, A. V., y Tuohimaa, P. (2004b). Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research. *Brain Research Protocols*, 13(3), 151-158. doi: 10.1016/j.brainresprot.2004.04.002.
- Kent, J. M., Coplan, J. D., y Gorman, J. M. (1998). Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. *Biological Psychiatry*, 44(9), 812-824. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00210-8.

- Kettenmann, H., y Ransom, B. R. (2013). *Neuroglia* (O. U. Press, Ed.) (3a. ed.). Oxford.
- Kimura, S., Saito, Y., Ohashi, A., Inoue, S., Matsumoto, M., Togashi, H., ... Shimamura, K. (2011). Attenuation of 5-HT_{1A} regulation in medial prefrontal cortex GABA system of early postnatal-stressed rats. *Biogenic Amines*, *25*(4), 231-241.
- Knorr, U., y Kessing, L. V. (2010). The effect of selective serotonin reuptake inhibitors in healthy subjects. A systematic review. *Nordic Journal of Psychiatry*, *64*(3), 153-163. doi: 10.3109/08039480903511381.
- Laaris, N., Le Poul, E., Laporte, A. M., Hamon, M., y Lanfumey, L. (1999). Differential effects of stress on presynaptic and postsynaptic 5-hydroxytryptamine-1A receptors in the rat brain: an in vitro electrophysiological study. *Neuroscience*, *91*(3), 947-958. doi: S0306-4522(98)00674-5 [pii].
- Lanfumey, L., Mongeau, R., Cohen-Salmon, C., y Hamon, M. (2008). Corticosteroid – serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*, 1174-1184. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.04.006.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, *23*, 155-184.
- Liu, M. Y., Yin, C. Y., Zhu, L. J., Zhu, X. H., Xu, C., Luo, C. X., ... Zhou, Q. G. (2018). Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice. *Nature Protocols*, *13*(7), 1686-1698. doi: 10.1038/s41596-018-0011-z.
- Liu, Q., LI, B., Zhu, H. Y., Wang, Y. Q., Yu, J., y Wu, G. C. (2009). Clomipramine treatment reversed the glial pathology in a chronic unpredictable stress-induced rat model of depression. *European Neuropsychopharmacology*,

19(11), 796-805. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.06.010.

Macedo, G. C., Morita, G. M., Domingues, L. P., Favoretto, C. A., Suchecki, D., y Quadros, I. M. H. (2018). Consequences of continuous social defeat stress on anxiety- and depressive-like behaviors and ethanol reward in mice.

Hormones and Behavior, 97, 154–161.

<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.10.007>

Mahar, I., Bambico, F. R., Mechawar, N., y Nobrega, J. N. (2014). Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 38, 173-1192. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.009.

Malá, H., Arnberg, K., Chu, D., Nedergaard, S. K., Witmer, J., y Mogensen, J. (2013). Only repeated administration of the serotonergic agonist 8-OH-DPAT improves place learning of rats subjected to fimbria-fornix transection.

Pharmacology Biochemistry and Behavior, 109, 50-58. doi: 10.1016/j.pbb.2013.05.008.

Mcblane, J. W., y Handley, S. L. (1994). Effects of two stressors on behavior in the elevated X-maze: preliminary investigation of their interaction with 8-OH-DPAT. *Psychopharmacology*, 116(2), 173-182. doi: 10.1007/BF02245060.

McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., y Nasca, C. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1353-1363. doi: 10.1038/nn.4086.

Mendonça, N. S., y Guimarães, F. S. (1996). Role of hippocampal 5-HT_{1A} receptors on elevated plus maze exploration after a single restraint experience. *Behavioural Brain Research*, 77(1-2), 215-218. doi: 10.1016/0166-4328(95)00211-1.

Miguel-Tobal, J. J., González, O. H., y López, O. E. (2000). Estrés postraumático: hacia una integración de aspectos psicológicos y neurobiológicos. *Ansiedad*

y estrés, 6(2-3), 255-280.

- Minor, T. R., y Hunter, A. M. (2002). Stressor control lability and learned helplessness research in the United States: sensitization and fatigue processes. *Integrative Physiological and Behavioral Science*, 37(1), 44-58. doi: doi.org/10.1007/BF02688805.
- Miyake, A., Kitamura, Y., Miyazaki, I., Asanuma, M., y Sendo, T. (2014). Effects of (+)-8-OH-DPAT on the duration of immobility during the forced swim test and hippocampal cell proliferation in ACTH-treated rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 122, 240-245. doi: 10.1016/j.pbb.2014.04.003.
- Molina-Jiménez, T., Gutiérrez-García, A. G., Hernández-Domínguez, L., y Contreras, C. M. (2008). Estrés psicosocial. Algunos aspectos clínicos y experimentales. *Anales de Psicología*, 24(2), 353-360.
- Monti, J. M., y Jantos, H. (2008). The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors in regulating sleep and waking. *Progress in Brain Research*, 172, 625-646. doi: 10.1016/S0079-6123(08)00929-1.
- Morici, J. F., Bekinschtein, P., y Weisstaub, N. V. (2015). Medial prefrontal cortex role in recognition memory in rodents. *Behavioural Brain Research*, 292, 241-251. doi: 10.1016/j.bbr.2015.06.030.
- Muraki, I., Inoue, T., y Koyama, T. (2008). Effect of co-administration of the selective 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY 100,635 and selective 5-HT_{1B/1D} receptor antagonist GR 127,935 on anxiolytic effect of citalopram in conditioned fear stress in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 586(1-3), 171-178. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.01.040.
- Nash, J. R., Sargent, P. A., Rabiner, E. A., Hood, S. D., Argyropoulos, S. V. Potokar, J. P., Grasby, P. M., y Nutt, D. J. (2008). Serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in people with panic disorder: positron emission tomography study. *British Journal of Psychiatry*, 193(3), 229-234. doi:

10.1192/bjp.bp.107.041186.

- Natarajan, R., Forrester, L., Chiaia, N. L., y Yamamoto, B. K. (2017). Chronic-stress-induced behavioral changes associated with subregion-selective serotonin cell death in the dorsal raphe. *Journal of Neuroscience*, *37*(26), 6214-6223. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3781-16.2017.
- Neumeister, A. (2004). Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. *Journal of Neuroscience*, *24*(3), 589-591. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4921-03.2004.
- Newman-Tancredi, A. (2011). Biased agonism at serotonin 5-HT_{1A} receptors: preferential postsynaptic activity for improved therapy of CNS disorders. *Neuropsychiatry*, *1*(2), 149-164. doi: 10.2217/NPY.11.12.
- Newman-Tancredi, A. y Kleven, M. S. (2011). Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D₂ and serotonin 5-HT_{1A} receptor properties. *Psychopharmacology*, *216*(4), 451-473. doi: 10.1007/s00213-011-2247-y.
- Ochsner, K. N., Ray, R. D., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Chopra, S., Gabriele, J. D. E., y Gross, J. J. (2004). For better for or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, *23*(2), 483-499. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.030.
- Paul, C. M., Magda, G., y Abel, S. (2009). Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behavioural Brain Research*, *203*(2), 151-164. doi: 10.1016/j.bbr.2009.05.022.
- Phillips, T. J., Pastor, R., Scibelli, A. C., Reed, C., y Tarragon, E. (2011). Animal Models of Behavioral Analysis. *Animal Models of Behavioral Analysis*, *50*, 267-305. doi: 10.1007/978-1-60761-883-6.
- Pitychoutis, P. M., Dalla, C., Sideris, A. C., Tsonis, P. A., y Papadopoulou-Daifoti, Z. (2012). 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, and 5-HT_{2C} receptor mRNA modulation by

- antidepressant treatment in the chronic mild stress model of depression: Sex differences exposed. *Neuroscience*, *210*, 152-167. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.003.
- Przegaliński, E., Moryl, E., y Papp, M. (1995). The effect of 5-HT1A receptor ligands in a chronic mild stress model of depression. *Neuropharmacology*, *34*(10), 1305-1310. doi: 10.1016/0028-3908(95)00102-C.
- Rainnie, D. G. (1999). Serotonergic modulation of neurotransmission in the rat basolateral amygdala. *Journal of Neurophysiology*, *82*(1), 69-85. doi: 10.1152/jn.1999.82.1.69.
- Rasmusson, A. M., Goldstein, L. E., Deich, A. Y., Bunny, B. S., y Roth, R. H. (1994). 5-HT1A Agonist 8-OH-DPAT modulates basal and stress-induced changes in medial prefrontal cortical dopamine. *Synapse*, *18*(3), 218-224. doi: 10.1002/syn.890180307.
- Ravindrana, L. N., y Steina, M. B. (2009). Pharmacotherapy of PTSD: Premises, principles, and priorities. *Brain Research*, *1293*, 24-39. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.037.
- Récamier-Carballo, S., Estrada-Camarena, E., Reyes, R. y Fernández-Guasti, A. (2012). Synergistic effect of estradiol and fluoxetine in young adult and middle-aged female rats in two models of experimental depression. *Behavioural Brain Research*, *233*(2), 351-358. doi: 10.1016/j.bbr.2012.05.034.
- Rioja, J., Santín, L. J., Doña, A., De Pablos, L., Minano, F. J., Gonzalez-Baron, S., y Aguirre, J. A. (2006). 5-HT1A receptor activation counteracts c-Fos immunoreactivity induced in serotonin neurons of the raphe nuclei after immobilization stress in the male rat. *Neuroscience Letters*, *397*(3), 190-195. doi: 10.1016/j.neulet.2005.12.021.
- Rooszendaal, B., McEwen, B. S., y Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 423-433. doi:

10.1038/nrn2651.

- Samad, N., y Haleem, D. J. (2012). Effectiveness of somatodendritic and / or postsynaptic 5-HT-1A receptors following exposure to single restraint stress. *Pakistan Journal of Biochemistry y Molecular Biology*, 45(3), 166-171.
- Sapolsky, R. M. (2015). Stress and the brain: Individual variability and the inverted-U. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1344-1346. doi: 10.1038/nn.4109.
- Sardari, M., Rezayof, A., y Zarrindast, M. R. (2015). 5-HT1A receptor blockade targeting the basolateral amygdala improved stress-induced impairment of memory consolidation and retrieval in rats. *Neuroscience*, 300, 609-618. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.031.
- Savitz, J., Lucki, I., y Drevets, W. C. W. (2009). 5-HT1A receptor function in major depressive disorder. *Progress in Neurobiology*, 88(1), 17-31. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.01.009.5-HT.
- Serretti, A., Calati, R., Goracci, A., Di Simplicio, M., Castrogiovanni, P., y De Ronchi, D. (2010). Antidepressants in healthy subjects: What are the psychotropic/psychological effects? *European Neuropsychopharmacology*, 20(7), 433-453. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.11.009.
- Sestakova, N., Puzserova, A., Kluknavsky, M., y Bernatova, I. (2013). Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: Methodological aspects and role of nitric oxide. *Interdisciplinary Toxicology*, 6(3), 126-135. doi: 10.2478/intox-2013-0020.
- Shimizu, N., Hori, T., Ogino, C., Kawanishi, T., y Hayashi, Y. (2000). The 5-HT1A receptor agonist, 8-OH-DPAT, attenuates stress-induced anorexia in conjunction with the suppression of hypothalamic serotonin release in rats. *Brain Research*, 887(1), 178-182. doi: 0.1016/S0006-8993(00)03031-6.
- Sipos, M. L., Bauman, R. A., Widholm, J. J., y Kant, G. J. (2000). Behavioral effects of 8-OH-DPAT in chronically stressed male and female rats.

- Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 66(2), 403-411. doi:
10.1016/S0091-3057(00)00178-7.
- Stamper, C. E., Hassell, J. E., Kapitz, A. J., Renner, K. J., Orchinik, M., y Lowry, C. A. (2017). Activation of 5-HT1A receptors in the rat dorsomedial hypothalamus inhibits stress-induced activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Stress*, 20(2), 223-230. doi: 10.1080/10253890.2017.1301426.
- Szabo, S. T., y Blier, P. (2001). Serotonin (1A) receptor ligands act on norepinephrine neuron firing through excitatory amino acid and GABA (A) receptors: a microiontophoretic study in the rat locus coeruleus. *Synapse*, 42, 203–212. doi: 10.1002/syn.10009.
- Tada, K., Kasamo, K., Suzuki, T., Matsuzaki, Y., y Kojima, T. (2004). Endogenous 5-HT inhibits firing activity of hippocampal CA1 pyramidal neurons during conditioned fear stress-induced freezing behavior through stimulating 5-HT1A receptors. *Hippocampus*, 14(2), 143-147. doi: 10.1002/hipo.10178.
- Tafet, G. E., Toister-Achituv, M., y Shinitzky, M. (2001). Enhancement of serotonin uptake by cortisol: A possible link between stress and depression. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 1(1), 96-104. doi:
10.3758/CABN.1.1.96.
- Timmermans, W., Xiong, H., Hoogenraad, C. C., y Krugers, H. J. (2013). Stress and excitatory synapses: From health to disease. *Neuroscience*, 248, 626-636. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.043.
- Torres-Carrillo, P. (2019). *Diferencias conductuales y endócrinas en respuesta al estrés: sexo y tipo de estresor como moduladores* (Tesis de maestría). Universidad Nacional Autónoma de México.
- Torres-Carrillo, P., Vergel-Munguía, M., Paz-Trejo, D., Ochoa-de la Paz, L., Zamora-Arévalo, O., y Sánchez Castillo, H. (2018). Diferencias intra-especie en respuesta al estrés: Hacia enfoques traslacionales. *Acta de investigación*

- psicológica*, 8(1), 61-71. doi: 10.22201/fpsi.20074719e.2018.1.06.
- Tost, H., Champagne, F. A., y Meyer-Lindenberg, A. (2015). Environmental influence in the brain, human welfare and mental health. *Nature Neuroscience*, 18(10), 4121-4131. doi: 10.1038/nn.4108.
- Ursano, R. J., Zhang, L., Li, H., Johnson, L., Carlton, J., Fullerton, C. S., y Benedek, D. M. (2009). PTSD and traumatic stress. *Brain Research*, 1293, 2-12. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.030.
- Van den Buuse, M., y Hale, M. W. (2019). *Serotonin in Stress. Serotonin in Stress. In Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology*. Academic Press. doi: 10.1016/b978-0-12-813146-6.00010-2.
- Villalon, C. M., y Centurion, D. (2007). Cardiovascular responses produced by 5-hydroxytryptamine: a pharmacological update on the receptors/mechanisms involved and therapeutic implications. *Archives of Pharmacology*, 376(1-2), 45-63. doi: 10.1007/s00210-007-0179-1.
- Whishaw, I. Q., Bergdall, V., y Kolb, B. (2006). Analysis of Behavior in Laboratory Rats. En *The Laboratory Rat* (pp. 215-242). Academic Press. doi: 10.1016/B978-012074903-4/50011-X.
- Wilson, F. A., y Rolls, F. T. (1990). Learning and memory are reflected in the responses of responses of reinforcement-related neurons in the primate basal forebrain. *Journal of Neuroscience*, 10(4), 1254-1267.