



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

## FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Efectos conductuales de la exposición a una derrota social fuerte o moderada posterior a estrés en edad temprana en ratas.

TESIS

Que para obtener el título de:  
Licenciada en Psicología

Presenta:

**Itzel Carolina Pérez Zarazúa**

Directora de Tesis:

**Dra. Zeidy Vanessa Muñoz Torres**

Revisora de Tesis:

**Dra. Alejandra Evelyn Ruiz Contreras**

Ciudad Universitaria, 2022



**Facultad  
de Psicología**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

*Esta tesis se llevó a cabo en el Laboratorio de plasticidad sináptica y ensamblajes neuronales, a cargo de la Dra Corrine J. Montes Rodríguez, en la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México con el apoyo económico de DGAPA- UNAM, proyecto PAPIIT IA206516.*

*“Nunca te creas superior por tener el privilegio de saber cosas que otros no. El conocimiento, si no se comparte, se pudre” Alvinsch, 2022*

## Reconocimientos

Se reconoce a la Dra. Corinne J. Montes Rodríguez, como directora original de tesis.

A la Dra. Zeidy V. Muños, por su apoyo para que fuera posible la conclusión de esta tesis.

A mi revisora la Dra. Alejandra Ruiz por su tiempo y sus comentarios. Y a mis sinodales, el Dr. Octavio García, la Dra. Pilar Duran y la Dra. Mónica Méndez también por su tiempo dedicado a esta tesis.

## Agradecimientos

Al laboratorio de plasticidad sináptica y ensamblajes neuronales:

A la Dra Corinne Montes, por su tiempo, esfuerzo y paciencia.

A la Dra. Zeidy Muños, por su apoyo académico y personal, le estoy muy agradecida.

A Erika, por su apoyo en mis experimentos, por enseñarme lo que sabias y tenerme paciencia.

A Vanessa, por ayudarme en varias ocasiones y su apoyo.

A mi familia:

A mi mamá y mi hermana por madrugar conmigo y su apoyo durante mis 27 años de vida.

A mi papá y mi hermano por su apoyo económico.

A mis amigos:

A Minerva, gracias por caminar el sendero de la vida conmigo, por tus consejos, por tu apoyo durante toda la carrera, perdí la cuenta de las veces en que he pedido tu ayuda y me has respondido, por las pláticas y risas, porque contigo ser un pepino es divertido.

A Edith, gracias por adoptarme, por compartir tu tiempo, tus sentimientos, tus pensamientos y comida conmigo, por enseñarme a cómo comportarme, por escucharme y no quejarte por ello, por creer en mí y confiar cuando yo no confiaba.

A Héctor, gracias por tu amor, por tu tiempo, por las risas y el llanto, espero que sigamos compartiendo la vida.

A Jess, por su amor, por todo su apoyo durante y después de la carrera y claro, por aquel chocolate que me regalaste.

A Irving, por su tiempo y amistad.

A Arturo y Lidia, por su amistad a pesar de no conocernos físicamente, por confiar en mi pequeño proyecto en internet, por todo su apoyo y consejos.

A los chicos de Universum:

A Andreuz, gracias por esos mensajes de apoyo, por el tiempo que pasamos en el museo y por leerme.

A Aline, porque compartimos dolores y darte el tiempo de escucharme.

A Gerardo, porque para mí eres un gran amigo, porque me escuchaste y me tuviste paciencia cuando terminaba llorando.

A Alejandro, por su apoyo pasándome sus cuentas de platzi y datamap y por supuesto, por sus consejos.

## INDICE

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	3
2.1 camino a la vulnerabilidad .....	3
3. Estrés en diferentes etapas del desarrollo .....	6
4. Modelos animales para el estudio de la vulnerabilidad .....	8
4.1.1 Separación maternal.....	9
4.1.2 Derrota social .....	11
4.1.3 Separación maternal más derrota social.....	13
5. Planteamiento del problema .....	16
6. Preguntas de investigación .....	17
7. Objetivos.....	17
7.1 Objetivo general.....	17
7.2 Objetivos específicos .....	17
8. Hipótesis.....	18
9. Materiales y Métodos.....	18
9.1 Animales.....	18
9.2 Separación maternal.....	19
9.3 Derrota social .....	20
9.4 Evaluación conductual .....	21
9.4.1 Consumo de sacarosa.....	21
9.4.2 Nado Forzado.....	21
9.4.3 Campo abierto.....	22
9.4.4 Laberinto elevado en cruz.....	22
9.4.5 Interacción social.....	22
9.5 Análisis estadístico .....	23
10. Resultados .....	24
10.1 La DSF tuvo un mayor tiempo en las conductas ofensivas durante la DS.....	24
10.2 LOS GRUPOS CON DSF MOSTRARON DURANTE LA DS UN MAYOR TIEMPO EN LAS CONDUCTAS OFENSIVAS (CO) DURANTE LA DS.....	26
10.3 El estrés en la edad temprana, en la edad adulta y su combinación no tuvo efecto en la ganancia del peso.....	28

10.4	El grupo con dsm mostró mayor conducta de anhedonia.....	29
10.5	El grupo con SM, DSM y SM+DSM disminuyeron su motivación. ....	31
10.6	EL GRUPO CON SM, DSM Y SM+DSF MOSTRÓ MAYOR ANSIEDAD.....	35
10.7	SM+DSM MOSTRO CONDUCTA SIMILAR A LA ANSIEDAD.....	36
10.8	EL GRUPO CON DSM AUMENTA LA INTERACCIÓN SOCIAL MIENTRAS QUE LA DSF AUMENTA LA NO INTERACCIÓN SOCIAL .....	38
11.	Discusión .....	42
11.1	El estrés en edad temprana se relacionó con desmotivación y ansiedad.....	42
11.2	El estrés moderado repercute en la conducta similar a la ansiedad, la anhedonia y la interacción social. ....	43
11.3	LOS GRUPOS CON ESTRÉS FUERTE NO MOSTRARON EFECTOS EN LA CONDUCTA DE ANHEDONIA Y MOTIVACIÓN, PERO SÍ EN LA CONDUCTA SIMILAR A LA ANSIEDAD E INTERACCIÓN SOCIAL.....	44
11.4	La combinación de estrés en la edad temprana más estrés moderado en la adulthood tuvo repercusión en la conducta similar a la ansiedad, la anhedonia y en la motivación.....	45
11.5	DSM vs DSF.....	46
11.6	La interacción social puede modificarse según la intensidad del estresor.....	47
12.	Conclusiones.....	48
12.1	Dos tipos de derrota.....	48
12.2	El estrés en edad temprana es un posible detonante de conductas vulnerables. .....	48
12.3	EL ESTRÉS MODERADO TUVO MAYOR EFECTO EN LAS CONDUCTAS VULNERABLES Y AÚN MÁS SU COMBINACIÓN CON ESTRÉS EN EDAD TEMPRANA. ....	49
12.4	EL ESTRÉS MODERADO Y FUERTE PUEDE AFECTAR DE FORMA DIFERENTE LA INTERACCIÓN SOCIAL .....	49
13.	Limitaciones y futuras investigaciones.....	50
14.	Referencias.....	51

## RESUMEN

---

Ante una situación adversa algunos individuos pueden sobreponerse en condiciones estresantes (resilientes), mientras que otros posiblemente desarrollen algún trastorno (vulnerables) como depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, etc., esta diferencia depende de varios factores, como genéticos, ambientales, sociales, biológicos, etc. No existen estudios que exploren el efecto de la suma de estresores en diversos dominios conductuales, por lo que en este trabajo investigamos el efecto de la suma de estresores experimentados en diferentes etapas del desarrollo con dos niveles de intensidad de adversidad sobre la ansiedad, la motivación y la interacción social, usando ratas Wistar.

Se evaluó el efecto de la separación maternal (SM), derrota social moderada (DSM), derrota social fuerte (DSF), y la separación maternal en combinación con alguna de las derrotas sociales: SM+DSM y SM+DSF sobre conductas vulnerables como ansiedad, motivación e interacción social.

Los resultados de este trabajo demuestran que los grupos con SM, DSM y SM+DSM presentaron conductas vulnerables como mayor ansiedad, desmotivación y/o anhedonia en comparación con el grupo control; sin embargo, el grupo con DSM mostró mayor interacción social que el grupo SM, DSF y SM+DSM. Por otro lado, la DSF mostró mayor tiempo de no interacción versus el grupo control, SM, DSM y SM+DSM mientras que el grupo SM+DSF mostró una disminución en la interacción social versus el grupo DSM.

Estos resultados sugieren que: 1) el estrés en edad temprana y el estrés moderado y su combinación SM+DSM tienen un mayor efecto en las conductas vulnerables y 2) que la intensidad del estrés modifica de manera diferencial la interacción social.

Resulta relevante poder caracterizar la presencia de conductas vulnerables ante los diferentes tipos de estrés, en este caso, el estrés en edad temprana y el estrés moderado o fuerte en la edad adulta, para poder intervenir en el tratamiento de estas.

**Palabras claves:** Vulnerabilidad; adversidad; separación maternal; derrota social moderada; derrota social fuerte.

# 1. INTRODUCCIÓN

---

La resiliencia es conceptualizada como la capacidad del organismo para desarrollar respuestas fisiológicas y psicológicas adaptativas tras experimentar eventos estresantes. La capacidad de resiliencia se ha relacionado con factores tanto genéticos como no genéticos, como la edad, el sexo, la cultura, así como experiencias tempranas (Franklin et al., 2012; Heumann et al., 2014).

Por otro lado, la vulnerabilidad puede definirse como la susceptibilidad a factores estresantes por parte de los individuos, donde los individuos pueden presentar conductas inapropiadas y desencadenar en patologías como el trastorno depresivo mayor (TDM), la ansiedad y el trastorno de estrés postraumático (TEPST) (Franklin, Saab, & Mansuy, 2012).

Entre los factores que influyen en el desarrollo de conductas vulnerables, es decir, aquellas conductas relacionadas a la manifestación de algún trastorno como los antes mencionados, se encuentra el estrés en edad temprana (Heumann et al., 2014). Al estudiar la vulnerabilidad en este estrés temprano en el desarrollo, se ha demostrado que la separación de ratas recién nacidas de su madre tiene como consecuencia comportamientos relacionados a la ansiedad en la prueba de laberinto elevado y aprendizaje espacial alterado en la prueba de laberinto acuático de Morris (Jin et al., 2018).

Por otro lado, el estrés en la edad adulta también puede ser perjudicial, especialmente cuando es recurrente, para estudiarlo un modelo muy utilizado es la derrota social (DS), el cual utiliza factores psicosociales. En este modelo se tiene un sujeto con altos niveles de agresividad, denominado residente, cuando se introduce a la caja donde vive a un sujeto extraño, denominado intruso. El residente defiende su territorio y luchando contra el intruso. Este tipo de encuentros generalmente termina con conductas de sumisión por parte del intruso. El tipo de derrota puede ser muy fuerte o moderada dependiendo del nivel de agresividad del residente (Joëls, Karst, Krugers, & Lucassen, 2007).

Sin embargo, la relación de las conductas aversivas y las conductas vulnerables no han sido totalmente establecido por lo que el objetivo de esta tesis fue evaluar el efecto de dos experiencias sociales aversivas de diferente magnitud en el adulto (fuerte o moderada) en combinación con un desarrollo temprano aversivo sobre la motivación, la conducta exploratoria, la ansiedad y la interacción social.

## **2. ANTECEDENTES**

---

### **2.1 CAMINO A LA VULNERABILIDAD**

Cannon (1914), define al estrés como la respuesta adaptativa del organismo ante una situación adversa, es decir, cuando un animal se ve amenazado por alguna situación externa, genera una respuesta fisiológica dirigida a canalizar todas sus energías para generar un comportamiento adaptativo, es decir, sobrevivir (Zarate y colaboradores, 2014).

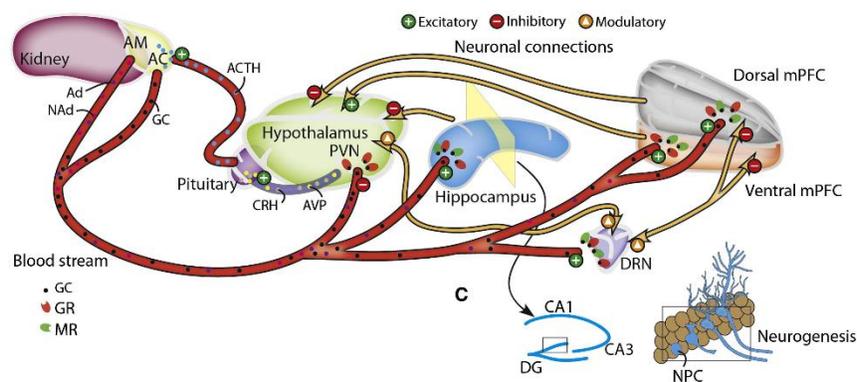
A pesar de que el estrés podría ser importante en nuestro día a día para sobrevivir, se ha demostrado que el estrés prolongado puede desencadenar en secuelas persistentes en las que la capacidad del individuo para adaptarse a eventos aversivos potentes es fundamental (Faye, McGowan, Denny, & David, 2018). De esta manera, se ha reportado o se ha denominado a los sujetos que se ven afectados por situaciones adversas como sujetos vulnerables.

La vulnerabilidad puede verse como la susceptibilidad a factores estresantes que pueden ocasionar que los sujetos presenten conductas no adaptativas y generar patologías como los trastornos de ansiedad, depresión, estrés post traumático, etc. (Franklin, Saab, & Mansuy, 2012).

Es importante mencionar que no todos los sujetos que vivencian situaciones adversas son vulnerables, de hecho la gran mayoría de los sujetos son resilientes, es decir, son sujetos que tienen la capacidad para adaptarse con éxito al estrés sin desarrollar alguna psicopatología o conducta no adaptativa (Faye et al., 2018).

Como se ha mencionado anteriormente, las situaciones adversas generan sujetos vulnerables, por lo que el estrés es parte importante para el desarrollo de las patologías y por lo tanto también de los sujetos vulnerables, por esta razón, resulta relevante explicar el circuito del estrés.

Se ha descrito, que uno de los sistemas relacionados al estrés es el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), el cual se activa cuando el sujeto es sometido a una situación estresante, la activación del HPA, comienza con la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CHR) y vasopresina (AVP) en las neuronas del núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo, la CHR y AVP viajan por el torrente sanguíneo hacia la glándula pituitaria anterior, donde se secreta la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), esta llega a la corteza de las glándulas suprarrenales donde interactúa con receptores y hay una liberación de glucocorticoides (GC), en el torrente sanguíneo llegando a todo el cuerpo y el cerebro (Gunnar & Quevedo, 2007). (**Figura 1**).



Nota: Adaptado de Franklin et al., 2012.

**Figura 1. Eje hipotálamo hipófisis adrenal.** Hormona liberadora de corticotropina (**CHR**): esta hormona regula el eje HPA estimulando la liberación de otras hormonas (Watanabe, Grommen, & De Groef, 2016). Vasopresina (**AVP**): es una hormona que tiene efectos antidiuréticos y vasopresores (Hannon & Thompson, 2015). Núcleo paraventricular (**PVN**): es un núcleo hipotálamo que se encarga de la regulación del equilibrio, energético y diferentes actividades endocrinológicas además de la regulación del eje HPA (Qin, Li, & Tang, 2018). Glándula pituitaria anterior: es uno de los dos lóbulos de la glándula pituitaria (Padmanabhan, Puttabyatappa, & Cardoso, 2018) y cumple con diferentes funciones, como regular el crecimiento, el metabolismo, la lactancia, el estrés y la reproducción (Le Tissier et al., 2012). Hormona adrenocorticotrópica (**ACTH**): es una hormona que es liberada por la glándula pituitaria al torrente sanguíneo, estimula la corteza de las glándulas

suprarrenales para sintetizar y liberar hormonas adrenocorticales (Simmons, Names, & Names, 2007). Glándula suprarrenal: esta glándula está compuesta por la corteza y la médula, la primera se encarga de la producción de mineralocorticoides y glucocorticoides mientras que la segunda produce catecolaminas como epinefrina, norepinefrina y dopamina (Kutikov, n.d.)

Cabe destacar que el proceso fisiológico del estrés descrito anteriormente ocurre en individuos sanos, sin embargo, cuando se desregula este sistema, comienzan a aparecer una gama de patologías (Franklin, Saab, & Mansuy, 2012), por ejemplo, Wood, Walker, Valentino y Bhatnagar (2010), muestran que ratas que presentan una hipersecreción de CHR así como bajo nivel receptores de CHR 1<sup>1</sup> en la glándula pituitaria adoptan rápidamente una conducta sumisa cuando son sometidos a un protocolo de derrota social<sup>2</sup> (DS). Por otro lado, Elliott, Ezra-Nevo, Regev, Neufeld-Cohen y Chen (2010), recalcan el papel de CRH en sujetos susceptibles al estrés tras observar que la reducción de CRH en el PVN disminuye la evitación social tras haber sometido a los sujetos al protocolo de derrota social.

---

<sup>1</sup> Receptor de la hormona liberadora de corticotropina 1 (CHR 1): es uno de los receptores a los que el CHR se enlaza y la falta de éste se ha relacionado a un comportamiento similar a la ansiedad en ratones (Henckens, Deussing, & Chen, 2016).

<sup>2</sup> Derrota social (DS): este es un modelo frecuentemente utilizado para estudiar las consecuencias del estrés social (Montagud-Romero et al., 2018) , posteriormente se hablará de él a mayor detalle.

### 3. ESTRÉS EN DIFERENTES ETAPAS DEL DESARROLLO

---

Se ha demostrado que manipulaciones ambientales en diferentes etapas del desarrollo pueden traer consecuencias sobre la vulnerabilidad y resiliencia al estrés (Franklin et al., 2012).

Una de esas etapas estudiada ha sido la vida temprana y se ha expuesto que las situaciones adversas durante los primeros años de vida pueden aumentar la vulnerabilidad desencadenando el desarrollo de patologías como la ansiedad y la depresión, así como de enfermedades neurodegenerativas en edad posterior (Saavedra, Navarro, & Torner, 2018). Esto debido a que las crías de los roedores dependen totalmente de su madre y cualquier cambio en la calidad, cantidad y confiabilidad de la atención materna puede crear la presencia de comportamientos cognitivos y sociales alterados.

Entre estas etapas también se encuentra la adultez, pues se ha demostrado que usando estresores como los sociales pueden causar el padecimiento de varios trastornos, incluidos la depresión, ansiedad, trastorno bipolar o esquizofrenia durante esta etapa (Nakayasu & Ishii, 2008).

Ante esto existen diferentes hipótesis sobre lo que posiblemente facilite los procesos de vulnerabilidad, por un lado, tenemos la hipótesis de inoculación que describe que los sujetos expuestos a eventos adversos durante la edad temprana logran un mejor afrontamiento de la adversidad en etapas posteriores. Por otro lado, la hipótesis de coincidencia/ desajuste, propone que los sujetos expuestos a dos eventos adversos similares podrían adquirir consecuencias beneficiosas, pero si los sujetos viven eventos adversos con diferentes estresores podría causar mayor vulnerabilidad a las psicopatologías (Genty, Nomigni, Anton, & Hanesch, 2018). Finalmente, la hipótesis acumulativa, sugiere que los efectos de una situación adversa en edad temprana se suman a los efectos de una situación desfavorable en edad adulta, causando una mayor vulnerabilidad en comparación con una sola

experiencia adversa (MacEwen, 1998; Taylor, 2010). Esta hipótesis se utilizó en este trabajo para evaluar un modelo de dos eventos adversos a lo largo del desarrollo, uno en la edad temprana y otro posterior, en la edad adulta y demostrar que dos estresores a lo largo del desarrollo desencadenen una mayor vulnerabilidad en comparación con sujetos expuestos a un solo evento estresante, adicionalmente se pretendió conocer si el estrés fuerte aumenta la vulnerabilidad en comparación con el estrés moderado.

A pesar de saber que el estrés es un factor importante para facilitar la vulnerabilidad en los sujetos, se sabe poco sobre si más de un evento estresante a lo largo del desarrollo, así como diferentes intensidades de estos influyen en la vulnerabilidad al estrés.

#### **4. MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE LA VULNERABILIDAD**

---

Como se ha mencionado, el que un sujeto sea resiliente o vulnerable depende de varios factores, tanto genéticos como ambientales. Sin embargo, se sabe poco sobre las diferencias conductuales o cerebrales entre un sujeto vulnerable y uno resiliente (Kumar et al., 2015). La descripción de los mecanismos que subyacen a la vulnerabilidad y a la resiliencia puede ayudar al desarrollo de métodos para prevenir patologías en individuos susceptibles (Faye et al., 2018).

De esta manera, para el estudio de la vulnerabilidad y resiliencia, los estudios en roedores han demostrado ser fundamentales para la comprensión de los mecanismos involucrados en estos fenómenos. Los modelos animales brindan estrategias de enfrentamiento hacia estresores manipulables que pueden ayudarnos a describir la vulnerabilidad y la resiliencia, de manera conductual y de manera fisiológica. En cuanto a la parte conductual, ante situaciones de estrés los roedores se puede manifestar comportamientos defensivos / agresivos, de lucha, actividad exploratoria y el enfrentamiento pasivo que se manifiesta con conductas de sumisión, congelación e inmovilidad que pueden mostrarnos indicadores de comportamientos anormales, por ejemplo, de conducta similar a la ansiedad o la depresión (Franklin et al., 2012).

Existen varios modelos para inducir estrés, aquí mencionaremos algunos de los más utilizados, por ejemplo, el protocolo de estrés crónico moderado impredecible (ECMI), en donde básicamente se somete a sujetos a un estresor diferente por día, estos estresores pueden ir desde privación de alimentos, privación de agua, pinzamiento de cola, natación en agua fría, etc., por un periodo específico (Shu et al., 2015). Se ha demostrado que este protocolo genera una disminución del consumo de sacarosa, es decir, un aumento de la conducta de anhedonia (Willner, Towell, Sampson, Sophokleous, & Muscat, 1987). Por otro lado, existe el protocolo de choque eléctrico de pie, en donde los sujetos son expuestos a descargas eléctricas de diferentes intensidades y duración por medio de una rejilla metálica que se encuentra en el piso de la caja, este protocolo favorece la presencia de la

conducta similar a la ansiedad (Louvard, Maccari, Ducrocq, Thomas, & Darnaudéry, 2005). También, se encuentra el protocolo de derrota social (DS), en donde básicamente la rata experimental es agredida por una rata más agresiva y de mayor tamaño. Este protocolo se utilizó en este trabajo ya que es considerado un estresor similar a los estresores psicosociales del ser humano (Der-Avakian, Mazei-Robison, Kesby, Nestler, & Markou, 2014). Por último, se encuentra el estrés en edad temprana, uno de los protocolos más utilizados es el de separación maternal en donde, se aíslan a las crías recién nacidas de la madre durante cierto tiempo. Este protocolo causa comportamientos similares a la ansiedad (Kuniishi et al., 2017) además de disminuir la neurogénesis en el hipocampo (Lajud, Roque, Cajero, Gutiérrez-Ospina, & Torner, 2012) y fue utilizado durante este trabajo.

#### **4.1.1 Separación maternal**

El modelo de separación maternal (SM), se utiliza para poder estudiar el impacto de un evento adverso durante la edad temprana en los mecanismos cerebrales y en la conducta (Romano-López et al., 2016). Consiste en privar a las crías de los roedores del cuidado y alimentación materna durante las primeras semanas del nacimiento, se dice que es un estresor que combina diversos factores estresantes tales como la falta de alimentación, calor y estímulos sensoriales de la madre (Romano-López et al., 2016).

Entre los estudios realizados para evaluar los efectos de la SM, esta Vargas et al. (2016) reportan que, tras una SM de 3 horas, en ratas adultas, los sujetos fueron evaluados con la prueba de nado forzado, observando una disminución en el tiempo de lucha, aumento el tiempo de inmovilidad y de nado, mostrando una menor motivación. Otros resultados que encontraron fueron un aumento en los niveles de cortisol en la edad adulta, así como los niveles de glucosa en sangre en las ratas expuestas al protocolo de SM en comparación con el grupo control.

Por otro lado, Kambali, Anshi, Kutty, Muddashetty y Laxmi (2019), mencionan que tras una SM de 6 horas, encontraron que en este grupo hubo un aumento el tiempo que pasaron en la cámara oscura en la prueba de luz- oscuridad en la edad adulta, en la prueba de interacción social, mostraron mayor tiempo en la caja donde se

encontraba otro sujeto que cuando no había otro sujeto igual que el grupo control, sin embargo, cuando se encontraba un sujeto conocido y otro desconocido, preferían el sujeto conocido, mostrando menor novedad social, contrario al grupo control el cual mostro una tendencia a socializar de mayor manera con el sujeto desconocido. Otros resultados que mostraron fue que el grupo con SM mostró tener un mejor aprendizaje espacial pero no mejor recuperación de memoria en comparación con el grupo control.

Sousa et al. (2014), realizaron una SM de 3 horas diarias del día posnatal 2 al 14, el grupo con SM, mostro menor tiempo en los brazos abiertos durante la prueba de laberinto elevado en cruz en comparación con el grupo control, es decir, presentaron una mayor conducta similar a la ansiedad en comparación con el control. Para observar si los sujetos también presentaban déficits cognitivos, evaluaron la memoria espacial por medio del laberinto acuático de Morris, cuyos resultados mostraron que el grupo con SM pasó menos tiempo en el cuadrante donde se encontraba la plataforma de escape, en cuanto a la latencia para encontrar la plataforma, no fue diferente entre el grupo control y SM, es decir, el grupo con SM mostro déficit en la memoria espacial en comparación con el grupo control.

Por otro lado, Jin et al. (2018), realizaron una SM corta con una duración de 15 minutos diarios y una SM larga por 3 horas diarias, ambas se realizaron del día postnatal 1 al 21, en su día postnatal 42 iniciaron las pruebas conductuales, comenzando con la prueba de la caja de luz-oscuridad, donde encontraron diferencias en las ratas macho, el grupo control mostraron mayor tiempo pasado en la caja de luz en comparación con el grupo con SM larga y SM corta, mientras que no encontraron diferencias entre las hembras. Mientras que, en el campo abierto, encontraron un menor número de entradas a la zona central en el grupo con SM larga, no hubo diferencias en las hembras. Para el laberinto elevado, encontraron un menor tiempo y número de entradas a los brazos abiertos en el grupo con SM larga y la corta, no se encontraron diferencias en las ratas hembra. Este estudio concluyo que tanto la SM corta como larga mostro comportamiento similar a la ansiedad.

En resumen, la SM promueve conductas vulnerables como la conducta similar a la ansiedad, disminución en la motivación, aumento en la actividad locomotora, déficits en la memoria espacial permanentes y deficiente recuperación de la memoria, así como menor flexibilidad social. Por otro lado, también se han encontrado cambios en el cerebro, por ejemplo, después de la SM, en la edad adulta, se observó un aumento de las células microgliales activadas en la CPF y el área CA1 y giro dentado (GD) del hipocampo (Wang et al., 2020) y disminución de la densidad de astrocitos en el hipocampo después de la SM (Roque, Ochoa-Zarzosa, & Torner, 2016) ,así como menor supervivencia neuronal en el giro dentado (Lajud et al., 2012). Por otro lado, se encontró que el nivel de BDNF se modifica a largo plazo después de la SM, en áreas relacionadas a la susceptibilidad a la depresión como el hipocampo y la corteza prefrontal medial (Jiang et al., 2021).

#### **4.1.2 Derrota social**

Este protocolo consiste en meter a la rata experimental (intruso) a la vivienda de una rata más agresiva y grande (residente), una vez que se introduce al intruso éste es inmediatamente atacado por el residente haciendo que el intruso muestre conductas de sumisión, congelamiento, defensivas, entre otras (Hollis & Kabbaj, 2014).

En el caso de la DS, Lui et al. (2017), sometieron a ratas al protocolo de DS durante tres semanas, posteriormente fueron evaluadas, mostraron una disminución en el peso corporal, en la prueba de nado forzado el grupo con DS mostró un mayor tiempo de inmovilidad en comparación con el grupo control, mientras que para la prueba de campo abierto y laberinto elevado en cruz no hubo diferencias significativas, por lo que concluyeron que la DS creó anhedonia, pero no ansiedad.

Mientras que Patki, Solanki, Atrooz, Allam y Salim (2013), realizaron un protocolo de DS, durante 7 días, posteriormente mostraron que estos sujetos disminuyeron su peso corporal en comparación con el grupo control, para analizar la conducta similar a la ansiedad, realizaron las pruebas de luz- oscuridad, campo abierto y laberinto elevado. En la prueba de luz- oscuridad encontraron que el grupo con DS

mostro menos tiempo pasado en la zona luminosa en comparación con el grupo control. Para la prueba de laberinto elevado, el grupo con DS mostró menos tiempo pasado en los brazos abiertos, es decir, el grupo con DS mostró mayor conducta similar a la ansiedad. Para evaluar la memoria se utilizó en la prueba del laberinto de agua del brazo radial, donde las ratas con DS mostraron mayor número de errores en la prueba en comparación con el grupo control, mostrando déficit en la memoria.

Tian, Xu y Gui (2018), realizaron una DS de 10 días, las pruebas se realizaron el día 11 al 15 después de la DS, en la prueba de interacción social hubo una disminución del tiempo de interacción entre el grupo con DS en comparación con el grupo control, la prueba de nado forzado demostró un aumento de inmovilidad en el grupo con DS en comparación con el control, por lo que siguen que la DS crea menor motivación y conducta social.

Patel, Anikumar, Chattarji y Buwalda (2018), realizaron 5 DS en una semana y mostraron que la DS disminuyó el peso corporal en el grupo DS vs el grupo control, en cuanto a la prueba de interacción social, las ratas con DS mostraron menor tiempo y entradas a la zona de interacción social en comparación con el grupo control. Para evaluar la plasticidad estructural, se cuantificó la longitud de las espinas detriticas en el área CA1 del hipocampo, la amígdala basolateral y la corteza prefrontal medial infralímbica, estos resultados mostraron, una menor longitud en las dendritas en el área CA1 en el grupo con DS en comparación con el grupo control, mientras que para la amígdala basolateral se encontró una mayor longitud de las dendritas en el grupo con DS, para la corteza medial prefrontal infralímbica no hubo diferencias. También se cuantificaron el número de espinas y posteriormente se realizó una correlación entre el número de entradas a la zona de interacción y el total de número de espinas en el área CA1, encontrando una correlación significativa, entre mayor número de espinas, mayor número de entradas a la zona de interacción, para la amígdala basolateral se observó una correlación significativa, entre menor longitud de las dendritas mayor número de entradas a la zona de interacción. Por lo que concluyen que la evitación social

después de la DS se relaciona con una remodelación estructural en las dendritas de las neuronas de la amígdala y el hipocampo.

En resumen, la DS disminuye la ganancia de peso y motivación, favorece la anhedonia y la conducta similar a la ansiedad, también promueve el deterioro de la memoria y evitación social. Por otro lado, estos cambios también pueden verse a nivel del cerebro pues se ha reportado que hay una disminución del volumen y la proliferación celular en el hipocampo y la corteza prefrontal medial (Hollis & Kabbaj, 2014), una disminución dendrítica en el área CA1 del hipocampo y una mayor arborización dendrítica en la amígdala basolateral (BLA) (Patel et al., 2018).

También se ha mostrado que a los 7 días después de la DS hubo activación glial en áreas relacionadas a la conducta depresiva y la recompensa como la corteza prefrontal medial y la corteza orbitofrontal que se mantienen a los 3 meses de la DS (Kopschina Feltes et al., 2019), así como un aumento de actividad en el eje hipotálamo- pituitario-adrenal, mostrando un aumento en los niveles de corticosterona (Eskandari et al., 2022)

#### **4.1.3 Separación maternal más derrota social**

Son muy pocos los estudios que combinen experiencias adversas en edad temprana y en la edad adulta y además contemplen diferentes intensidades en sus protocolos.

Para la combinación de estresores, tenemos que Genty, Nomigni, Anton y Hanesch (2018), realizaron una SM del día post natal 2 al 12, durante 3 horas todos los días, la DS se realizó a las 8 semanas de edad, posteriormente se realizó la prueba de preferencia de sacarosa para evaluar la anhedonia, donde el grupo con separación más derrota social (SM+DS), mostró menor preferencia de sacarosa en comparación con el grupo control y SM, en la prueba de nado forzado el grupo con SM y DS, mostraron mayor tiempo en la conducta de inmovilidad en comparación con el control, el grupo con SM+DS no mostro diferencias, por lo que concluyen que

la SM+DS pudo haber creado un mejor afrontamiento debido a que se observó un tiempo de inmovilidad similar al control.

Wei et al. (2018), realizaron dos tipos de SM, una corta de 15 minutos y una más larga de 6 horas, durante el día post natal 4 al 10, en la edad adulta se realizó el protocolo de estrés leve crónico impredecible (CUMS, por sus siglas en inglés), durante 28 días en el día post natal 56. Los resultados mostraron que las ratas macho tuvieron un mayor peso en comparación con las ratas hembra antes del CUMS y después del CUMS, además de que el grupo con SM larga más CMS mostró menor peso corporal en comparación con el grupo control en ambos sexos. En la preferencia de sacarosa no se observaron diferencias significativas antes del CUMS mientras que en la prueba de nado forzado mostraron que el grupo con SM larga hubo mayor tiempo de inmovilidad en comparación con el grupo control y SM corta antes del CUMS tanto en machos como en hembras. Para la prueba de campo abierto, no encontraron diferencias significativas entre el sexo, mientras que el grupo con SM larga tuvo mayor distancia recorrida, velocidad, distancia recorrida en el centro y tiempo pasado en el centro en comparación con el grupo control y SM corta, antes de CUMS, tanto en machos como hembras.

En cuanto a los resultados después del CUMS, no hubo diferencias significativas en la prueba de preferencia de sacarosa, así como en la de nado forzado. En la prueba de campo abierto, el grupo con SM larga más CUMS mostró menos distancia recorrida y velocidad en comparación con el grupo con SM corta más CUMS y el grupo control, así como menor distancia en el grupo con CUMS en comparación con el grupo control, esto para las ratas macho, para las hembras, mostraron que, para la distancia y velocidad, el grupo CUMS en comparación con el grupo SM corta más CUMS y control. Para la distancia recorrida en el centro, todos los grupos con estrés mostraron menor distancia en comparación con el grupo control tanto para machos como para hembras. La conclusión de este estudio fue que la SM larga puede inducir comportamientos similares a la ansiedad y depresión en la edad adulta mientras que la SM corta no. En cuanto a los resultados después del CUMS,

mostraron que la SM combinada con CUMS, tiene un efecto diferente influyendo de mayor manera en el comportamiento similar a la ansiedad y depresivo. Además, tras realizar el protocolo de CUMS, las ratas sin SM tuvieron un peor rendimiento en comparación con las ratas expuestas a SM corta. Para las ratas hembra, tras ser expuestas al protocolo de CUMS, las ratas sin SM mostraron peores resultados en la prueba de campo abierto, así como las ratas con SM larga tuvieron peores resultados que las que tuvieron SM corta.

Shu et al. (2015), realizó una SM de 3 horas al día del día post natal 2 al 14, posteriormente las ratas fueron sometidas al protocolo de CUMS durante 21 días, para después ser evaluadas, en la prueba de campo abierto se mostró una menor distancia total recorrida, distancia en la zona central y la velocidad, en el grupo con SM y CUMS en comparación con el grupo control, así como una mayor distancia total recorrida y distancia recorrida en la zona central del grupo SM más CUMS (SM+CUMS) en comparación con el grupo SM y CUMS. Para la preferencia de sacarosa, los resultados son similares, se mostró una menor preferencia de sacarosa en el grupo SM y el grupo CUMS en comparación con el grupo control, y el grupo con SM+CUMS mostró mayor consumo en comparación con el grupo CUMS y SM. Los datos mostraron que la SM tiene efectos en la anhedonia y motivación y después del CUMS, el estrés en la edad temprana pudo atenuar las respuestas conductuales después del CUMS.

En resumen, como se mencionó anteriormente con los trabajos expuestos, la combinación de estresores en la edad temprana más estrés en la edad adulta, tiene efectos diferentes mostrando conductas vulnerables como mayor conducta similar a la ansiedad, pero no menor motivación o conducta de anhedonia, pero también puede mostrar menor conducta similar a la ansiedad. Por otro lado, aparentemente también la respuesta conductual es diferente de acuerdo con el sexo de los sujetos, siendo los machos más susceptibles para presentar conductas vulnerables que las hembras. La poca información, así como los efectos diversos en las conductas de los sujetos que fueron estresados nos hace cuestionarnos qué tipo de estresores

afectan a qué tipos de conductas, esto hace que sea relevante los estudios que lo describen.

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

---

Ante situaciones adversas, es decir, situaciones de estrés como la guerra, situaciones de violencia, maltrato, terrorismo, desastres naturales, etc. Los sujetos responden de diferente manera, algunos presentan patologías después de estas situaciones y otros que no, los primeros son llamados vulnerables y los segundos resilientes. Lo que determina ser resiliente o vulnerable, depende de diferentes factores, genéticos, ambientales, edad, sexo, cultura, etc. Entre estos factores se encuentra la intensidad del estrés, la etapa en la que se experimenta y la interacción entre ambas.

Hay pocos estudios en roedores donde se investiga la vivencia de dos situaciones de estrés a lo largo de la vida y la presencia de conductas vulnerables, como desmotivación, anhedonia, conducta similar a la ansiedad e interacción social disminuida y no hay estudios que también tomen en cuenta dos intensidades de estrés distintos.

Por lo que este trabajo propone investigar el efecto de dos estresores a lo largo del desarrollo en conductas vulnerables, el primer evento estresante durante la vida postnatal utilizando el protocolo de separación maternal (SM) y el segundo estresor durante la edad adulta utilizando el protocolo de derrota social (DS), así mismo se proponen dos protocolos con dos intensidades diferentes, una derrota social moderada (DSM) y una derrota social fuerte (DSF), con la finalidad de evaluar las diferencias en la presencia de conductas vulnerables. Ya que no existen estudios en los que se describa el efecto sobre la vulnerabilidad tras inducir estrés social con diferentes intensidades, pese que se ha mostrado que la duración, predictibilidad e intensidad del estresor crean respuestas diferentes (Rygula et al., 2005).

Además, se propone la evaluación de las conductas vulnerables con una batería conductual que mide el comportamiento similar a la ansiedad, la conducta de anhedonia, la motivación y la interacción social.

## **6. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

---

- ¿Qué efecto conductual tiene la SM como experiencia adversa en la edad temprana y la DS como experiencia adversa en la edad adulta sobre la motivación, ansiedad e interacción social en la adultez?
- ¿Qué efecto conductual tiene una DSM y una DSF en la edad adulta sobre la motivación, ansiedad e interacción social?
- ¿Qué efecto conductual tiene la SM en combinación con una DSM o DSF sobre la motivación, ansiedad e interacción social en la adultez?

## **7. OBJETIVOS**

---

### **7.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el efecto conductual en ratas macho expuestas a SM en edad temprana y a DS en edad adulta con dos tipos de intensidades una DSM y una DSF.

### **7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar el efecto de la SM sobre la ansiedad, la motivación y la interacción social en ratas adultas.
- Evaluar el efecto de la DSM sobre la ansiedad, la motivación y la interacción social de ratas adultas.
- Evaluar el efecto de la DSF sobre la ansiedad, la motivación y la interacción social de ratas adultas.
- Evaluar el efecto de la SM en combinación con el modelo de DSF sobre la ansiedad, la motivación y la interacción social en ratas adultas.

- Evaluar el efecto de la SM en combinación con el modelo de DSM sobre la ansiedad, la motivación y la interacción social en ratas adultas.

## **8. HIPÓTESIS**

---

- El efecto de una experiencia adversa en la edad temprana promoverá vulnerabilidad que se observará en un aumento de las conductas similares a la ansiedad, anhedonia y la disminución de la motivación e interacción social en comparación con una experiencia adversa en la edad adulta.
- El efecto de una experiencia adversa fuerte en la edad adulta promoverá vulnerabilidad reflejada en un aumento de las conductas similares a la ansiedad, anhedonia y una disminución de la motivación e interacción social en comparación con una experiencia adversa moderada en la edad adulta.
- El efecto de una experiencia adversa en la edad temprana más una experiencia adversa fuerte en edad adulta promoverá vulnerabilidad observada en un aumento de las conductas similares a la ansiedad, anhedonia y una disminución en la motivación e interacción social en comparación con una experiencia adversa en la edad temprana más una experiencia adversa moderada en la edad adulta.

## **9. MATERIALES Y MÉTODOS**

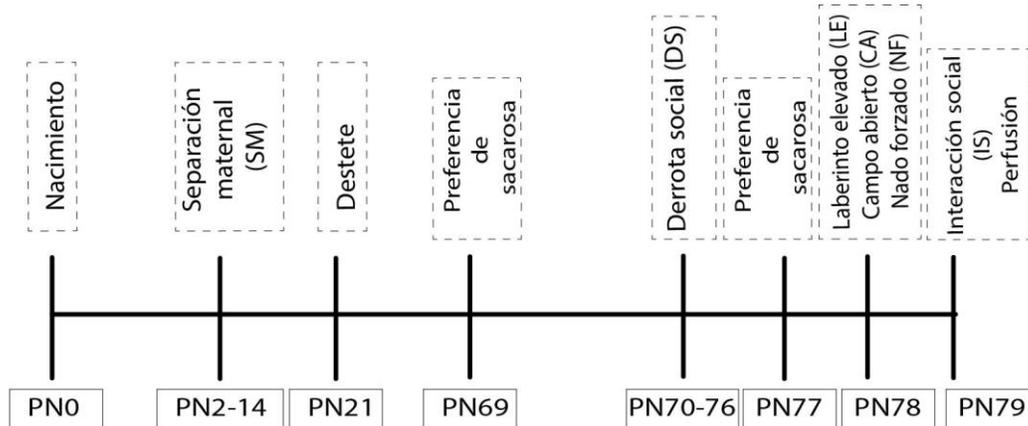
---

### **9.1 ANIMALES**

Se alojaron ratas hembra de la cepa Wistar a punto de parir (n=14), en el bioterio del edificio D de la Facultad de Psicología, UNAM. Las ratas se mantuvieron en un ciclo de luz y oscuridad de 12/12 (la luz se encendía a las 9:00 a.m. y se apagaba a las 9:00 p.m.), con agua y alimento *ad libitum* y con una temperatura controlada de 24°C aproximadamente. Posteriormente, se trabajaron con las crías de las ratas hembra, y se tomó el día de su nacimiento como PN0 (Día Postnatal 0), siendo en el PN1 (Día Postnatal 1), el sexado y marcado de las crías, que se realizó cortando una porción de su cola (tres milímetros aproximadamente), para reconocer a las

crías sometidas al protocolo de separación materna, siendo este procedimiento aleatorio.

Al cumplir el PN45 se trasladaron al bioterio del edificio C de la Facultad de Psicología, posteriormente, después de dos semanas de habituación se inició el protocolo de DS, en el cual también se utilizaron (n=4) ratas de la cepa Long Evans como residentes y como sujetos de interacción (n=2) (sujetos diferentes para la DS y la prueba de IS) (**Figura 2**). Las ratas fueron manejadas acorde con la Norma Oficial Mexicana 062-ZOO-1999, con especificaciones técnicas para la producción, alojamiento, cuidado y uso de los animales de laboratorio.



**Figura 2. Línea del tiempo del procedimiento general.**

## 9.2 SEPARACIÓN MATERNAL

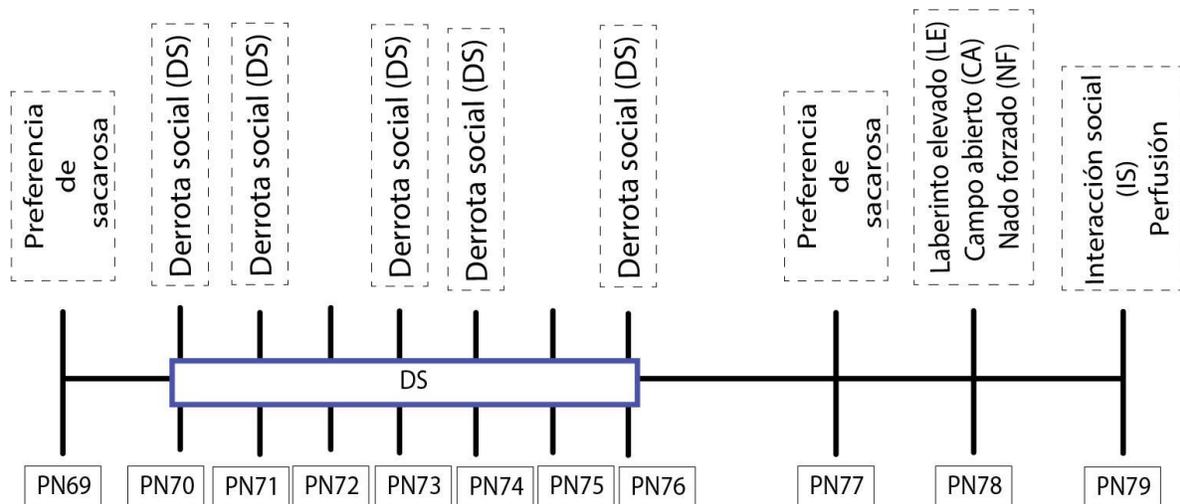
La separación materna se llevó a cabo colocando a las crías dentro de un contenedor de plástico con algodón, gasas y un poco de aserrín del nido, las crías se colocaron de forma individual sobre un cojín térmico con una temperatura de entre los 35.9 a 36.5 °C. El protocolo tuvo una duración de 6 horas (09:00 a 12:00 hrs. y de 15:00 a 18:00 hrs.) y del día PN2 al 14. Posteriormente en el día PN21 fueron destetadas en cajas de forma grupal hasta el PN45 en el que fueron trasladadas al bioterio ubicado en el primer piso del edificio B de la Facultad de Psicología donde se mantuvieron durante 2 semanas en periodo de habituación. El

traslado se llevó a cabo con sumo cuidado, las cajas se cubrían con una franela para evitar el estrés causado por el traslado.

### **9.3 DERROTA SOCIAL**

La derrota social se llevó a cabo conforme a lo descrito por Patel et al. (2018), con cambios menores. El protocolo inició trasladando una rata residente de la cepa Long-Evans en su caja habitación al cuarto donde se llevó a cabo el encuentro, previamente el cuarto se encontraba limpio y se instaló una cámara (Logitech webcam, C920) para grabar los encuentros. La rata residente tuvo un periodo de habituación de 15 minutos, posterior a ese tiempo se trasladó la rata experimental (intruso) en una caja con aserrín limpio. Se iniciaba cada encuentro mostrando a la cámara un pizarrón que contenía el folio de identificación de la rata, la fecha y el número de derrota para después introducir la rata intruso en la caja de la rata residente. Es importante resaltar que el protocolo para cada rata experimental fue de 5 encuentros con una duración de 10 minutos cada uno a lo largo de 7 días, es decir, fueron expuestos a dos días de derrota social seguidos, por un día de descanso (no derrota), dos días más de derrota social seguidos, de un día de descanso y una derrota final (**Figura 3**).

Después de llevar a cabo todas las derrotas se evaluaron todos los vídeos por rata y se tomó en cuenta el número de ataques para formar los grupos. Para la DSM el número de ataques totales durante las 5 derrotas debía ser igual o menor a 15, para la DSF el número de ataques totales durante las 5 derrotas debían ser mayor a 15. Y se sumó la duración de cada una de las conductas evaluadas para su tratamiento estadístico.



**Figura 3. Procedimiento completo con detalle de la DS.**

## 9.4 EVALUACIÓN CONDUCTUAL

### 9.4.1 Consumo de sacarosa

Esta prueba se usa para evaluar la conducta similar a la anhedonia y se realizó conforme a lo descrito por Patki et al. (2014). Se colocaron dos bebederos en la caja de cada rata experimental a las 09:00 horas, uno de ellos contenía 100 mililitros de agua simple y el otro 100 mililitros de agua con sacarosa (Química Suastes S.A. de C.V.), al 1%, ambos estaban graduados de 100 mililitros por cada rata así que se anotó el nivel del líquido a la hora, a las cuatro horas y a las veinticuatro horas de haber puesto los bebederos, posteriormente se realizó una resta para obtener los mililitros consumidos (100 ml – el consumo en ml).

### 9.4.2 Nado Forzado

Prueba que se usó para medir la motivación, esta prueba se llevó a cabo de acuerdo con lo descrito por Boyko et al. (2015). La rata experimental se introdujo en un recipiente de 70 cm de alto con agua a una temperatura de 22° C durante 5 minutos, se grabó con la cámara de un celular (Alcatel One Touch Pixi con video de 640 p, 30 fps (MP4, H.264) al iniciar la grabación se mostró un pizarrón con el folio de identificación de la rata, la fecha y el nombre de la prueba.

### **9.4.3 Campo abierto**

Esta prueba se realizó para evaluar la conducta similar a la ansiedad y se llevó a cabo como lo describió Boyko et al. (2015) y Kuniishi et al., (2017). El campo fue una caja de acrílico de color negro que mide 1x1 m de área dividido en 25 cuadrantes de 20x20 cm previamente limpia. La rata experimental se trasladó del bioterio al cuarto experimental donde se realizó la prueba, el cual fue iluminado con una lámpara, estaba limpio y contenía una videocámara (Logitech webcam C920) previamente colocada, la rata se dejó en el cuarto (por 3 minutos) para habituarse, posteriormente comenzó la grabación, se mostró un pizarrón a la cámara con el nombre de la prueba, la fecha y el folio de la rata y se colocó el sujeto en el centro del campo. La prueba tuvo una duración de 5 minutos y al finalizar, la rata se devolvió al bioterio.

### **9.4.4 Laberinto elevado en cruz**

La prueba de laberinto elevado en cruz se usa para evaluar la conducta similar a la ansiedad, esta prueba se realizó en un laberinto con cuatro brazos, dos abiertos, dos cerrados y una zona centro. La prueba se llevó a cabo como se menciona en Tomohito et al. (2008). Antes de iniciar la prueba, a la rata experimental se le dieron 3 minutos de habituación en el cuarto experimental, posteriormente comenzó la grabación, se mostró un pizarrón con el nombre de la prueba, la fecha y el folio de identificación de la rata experimental y se colocó a la rata experimental en uno de los brazos abiertos mirando hacia el otro brazo abierto, se contó el tiempo pasado en los brazos abiertos, en los brazos cerrados y en zona centro, así como la frecuencia. La prueba tuvo una duración de 5 minutos y al finalizar, la rata experimental fue devuelta al bioterio.

### **9.4.5 Interacción social**

El protocolo para evaluar la conducta social se llevó a cabo de acuerdo con lo descrito por Hollis et al. (2010), con cambios menores. Se dividió en dos sesiones de 5 minutos cada una y hubo 5 minutos de descanso entre cada sesión. En la

primera sesión se introdujo a la rata experimental a la caja de interacción social que es de acrílico de 1x1 m, dividida en 25 cuadrantes de 20x20 cm, se encontró previamente limpia. En la caja de interacción se colocó una caja de acrílico transparente, vacía y con ventilación, de forma aleatoria en el cuadrante 3 o 23, tuvo una duración de 5 minutos. En la segunda sesión, se volvió a introducir al sujeto, esta vez con una rata Long-Evans desconocida en la caja de acrílico transparente. Se cuantificó el tiempo que pasó la rata experimental alrededor de la caja de acrílico vacía y con la rata Long-Evans para calcular posteriormente el índice de interacción social.

## **9.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para los análisis estadísticos se realizó la prueba no paramétrica de *bootstrapping*, la cual no asume una distribución normal de los datos; además, es eficiente en muestras pequeñas. Básicamente la prueba extrae de la muestra original con tamaño  $n$ ,  $X$  muestras aleatorias también con un tamaño  $n$ , reemplazando los datos de la muestra original (Wang, 2019) y generando dos grupos aleatorios a los cuales se les calcula la diferencia entre las medias y se compara con la diferencia entre las medias de los grupos originales.

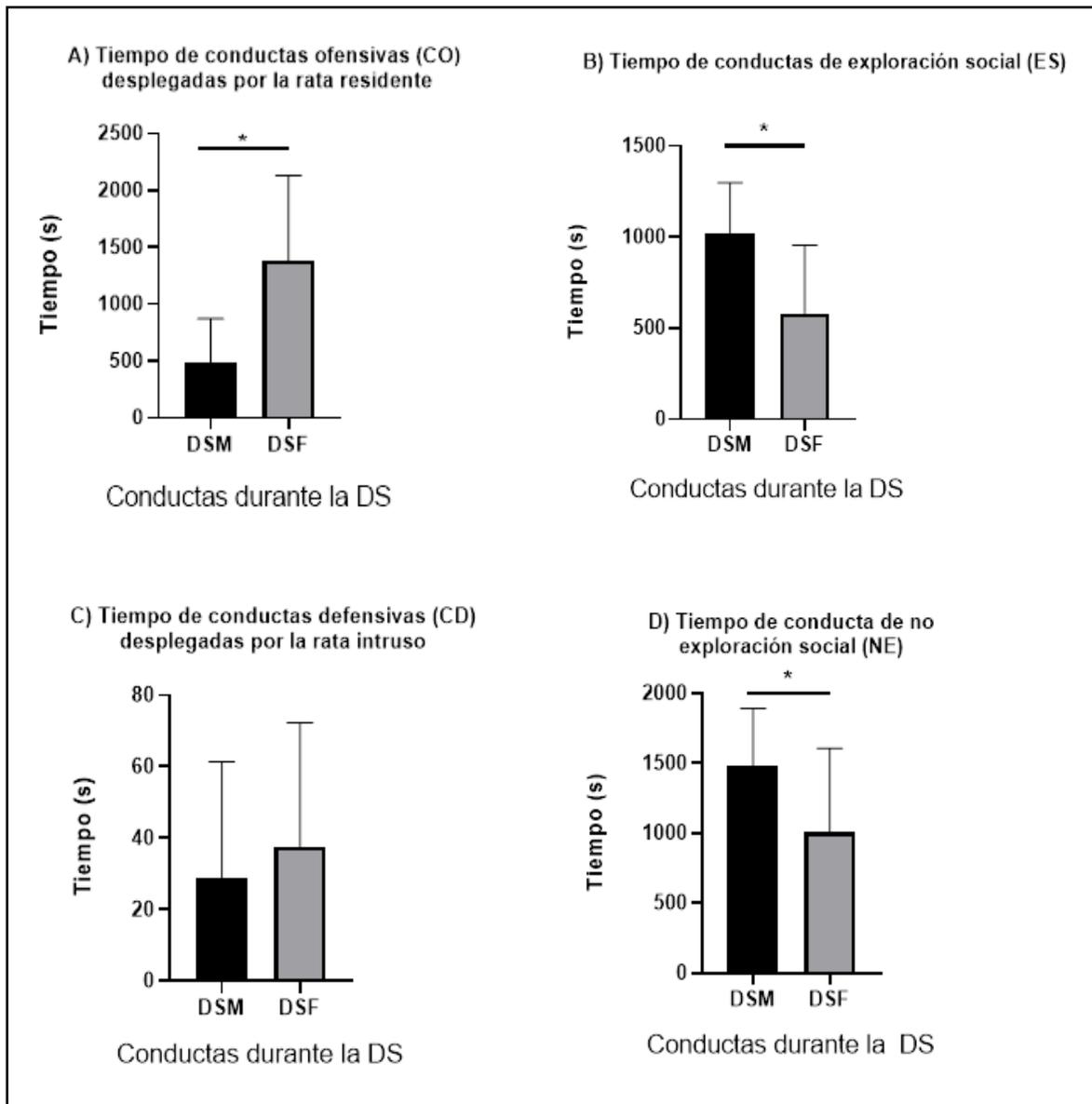
Este trabajo se realizó el remuestreo de los grupos aleatorios con 1000 repeticiones. Para todos los resultados una  $p \leq 0.05$  fue considerada como estadísticamente significativa. Los análisis se realizaron con el programa StatKey.

## 10. RESULTADOS

---

### 10.1 LA DSF TUVO UN MAYOR TIEMPO EN LAS CONDUCTAS OFENSIVAS DURANTE LA DS

Con el objetivo de conocer si la DSM y DSF tuvieron diferencias en el tiempo de las conductas desplegadas durante la DS, se analizaron los videos *off line*. Para el caso de las conductas ofensivas (CO), es decir, las conductas agresivas como amenaza lateral, boxeo, ataque y movimiento de aserrín, la prueba *bootstrapping* mostró que el grupo DSF pasó mayor tiempo realizando CO en comparación con el grupo DSM ( $p = 0.013$ ) (**Figura 4, A**). Para las conductas durante la DS, los sujetos intrusos mostraron menor tiempo en la exploración social (ES), en el grupo DSF en comparación con el grupo DSM ( $p = 0.001$ ) (**Figura 4, B**). Por otro lado, los sujetos intrusos no mostraron efectos significativos en el tiempo de las conductas defensivas (CD) (**Figura 4, C**), sin embargo, se muestra un mayor tiempo de conductas defensivas en el grupo con DSF en comparación con el grupo con DSM. En el tiempo de no interacción (NI), se muestra un mayor tiempo en la conducta de no exploración social en el grupo con DSM ( $p = 0.008$ ) (**Figura 4, D**).



**Figura 4.** El estrés fuerte se asoció con mayor tiempo en las conductas ofensivas (CO) y menor tiempo en exploración social (ES) y de no exploración social (NE). (A) Tiempo de CO (Amenaza lateral, boxeo, ataques, movimiento de aserrín) desplegadas por la rata residente durante la DS. Se encontraron diferencias significativas en el análisis *bootstrapping*: DSM contra DSF. (B) Tiempo en ES (Conducta de olfatearse y olfateo anogenital) desplegadas por ambas ratas durante la DS. Se encontraron diferencias significativas en el análisis *bootstrapping*: DSM contra DSF. (C) Tiempo de conductas defensivas (CD) desplegadas por la rata intruso (Posición defensiva y posición sumisa) durante la DS. No se encontraron diferencias significativas. (D) Tiempo en conductas de no exploración social (NE) por ambas ratas (Exploración de la caja) durante la DS. Se encontraron diferencias significativas en el análisis *bootstrapping*: DSM contra DSF. Todos los datos son presentados como la media  $\pm$  E.E.M, \* =  $p \leq 0.05$ . Derrota social moderada (DSM, n= 15) y derrota social fuerte (DSF, n= 20).

## 10.2 LOS GRUPOS CON DSF MOSTRARON DURANTE LA DS UN MAYOR TIEMPO EN LAS CONDUCTAS OFENSIVAS (CO) DURANTE LA DS.

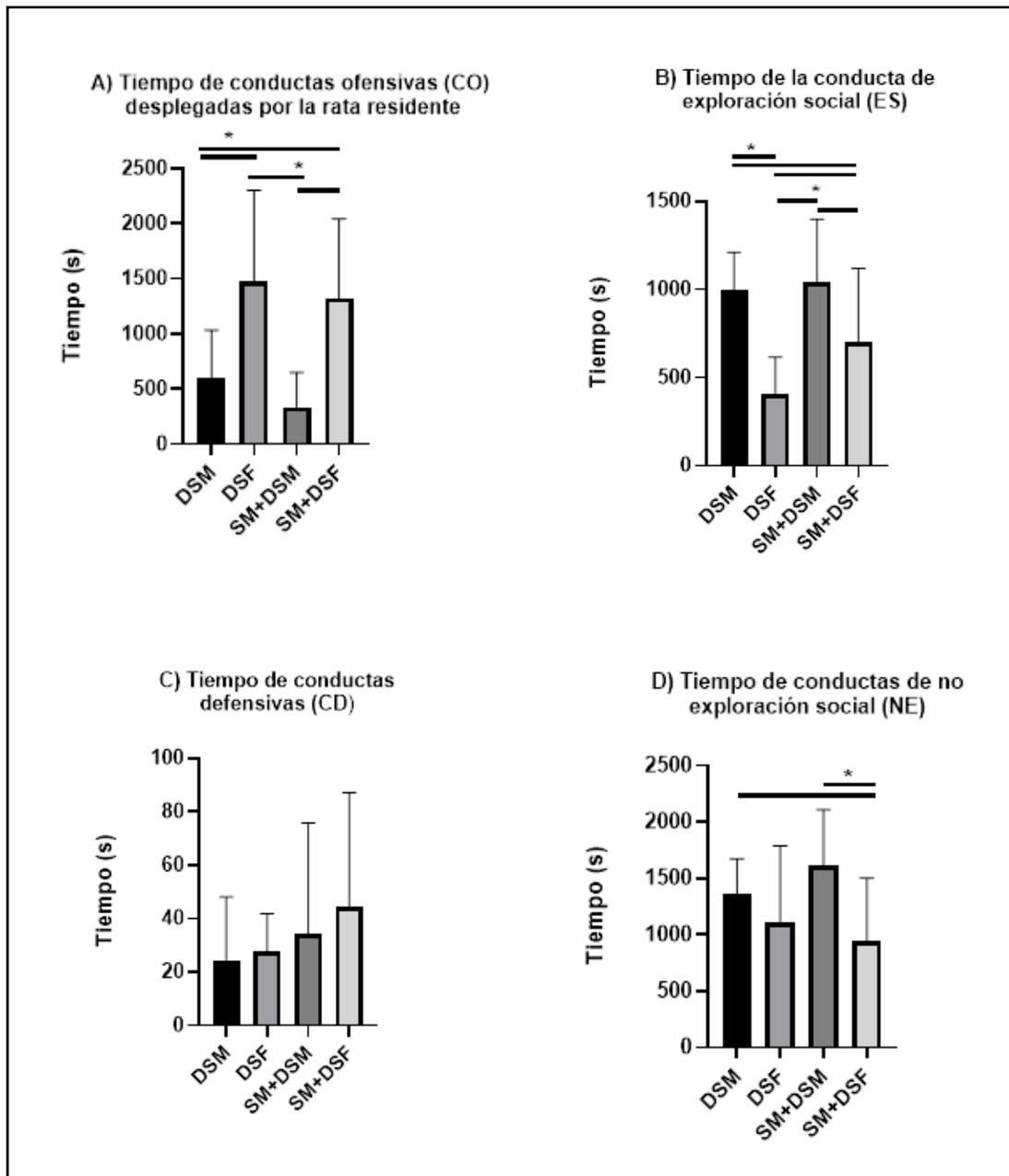
Con la finalidad de evaluar si la SM tenía efectos sobre las conductas durante la DSM y DSF se analizó el tiempo en cada una de las conductas en cada uno de los grupos con DSF y DSM tomando en cuenta la SM.

Para las conductas desplegadas por la rata residente durante la DS, la prueba *bootstrapping* mostró que el grupo DSF pasó mayor tiempo en las conductas ofensivas en comparación con el grupo DSM ( $p = 0.013$ ) y SM+DSM ( $p = 0.022$ ), así como mayor tiempo en las conductas ofensivas en el grupo SM+DSF en comparación con el grupo DSM ( $p = 0.010$ ) y con el grupo SM+DSM ( $p = 0.001$ ) (**Figura 5, A**).

El grupo DSM paso mayor tiempo en la conducta de exploración social en comparación con el grupo DSF ( $p < 0.001$ ), también mostró mayor tiempo en la conducta de exploración social en comparación con SM+DSF ( $p = 0.044$ ). Por otro lado, el grupo con SM+DSM mostró mayor tiempo en la conducta de exploración en comparación con el grupo DSF ( $p = 0.001$ ) y en comparación con el grupo SM+DSF ( $p = 0.043$ ), el grupo con DSF mostró también un menor tiempo en la exploración social en comparación con el grupo SM+DSF ( $p = 0.041$ ) (**Figura 5, B**).

En el caso de las conductas defensivas (CD) la prueba *bootstrapping* no mostró diferencias significativas (**Figura 5, C**).

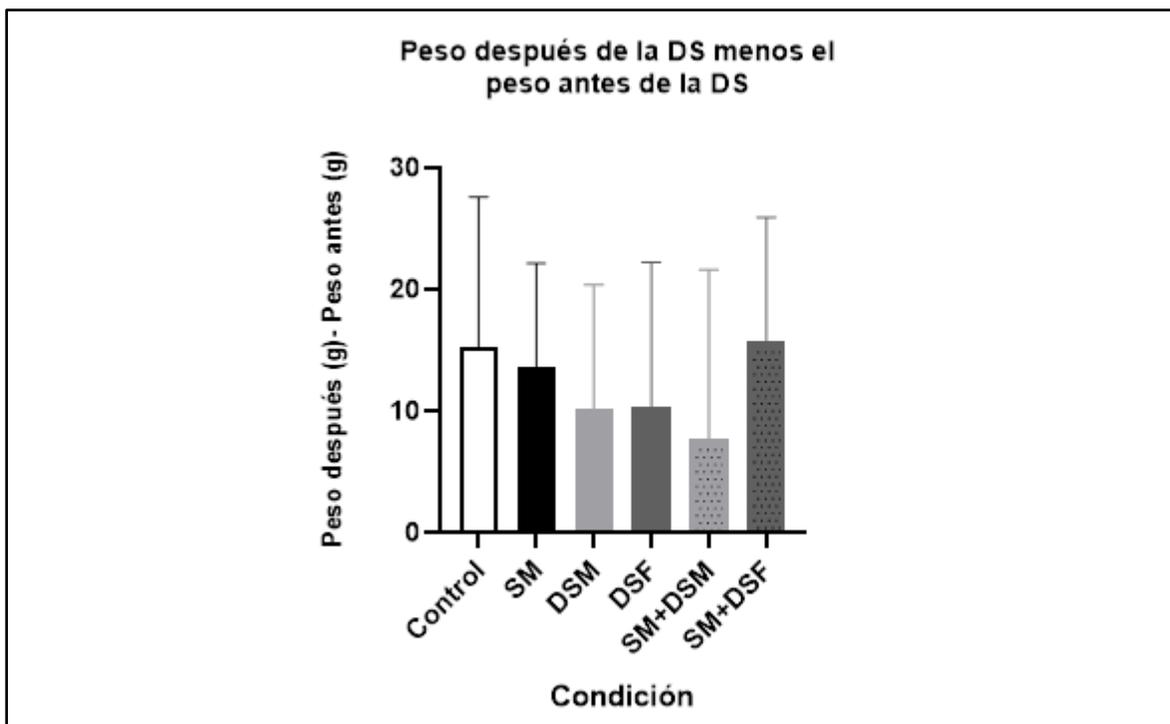
Por otro lado, el grupo SM+DSF mostró mayor tiempo de no exploración en comparación con DSM ( $p = 0.030$ ) y el grupo con SM+DSM ( $p = 0.010$ ) (**Figura 5, D**).



**Figura 5.** La SM no influyó en el comportamiento ofensivo durante la DS. (A) Tiempo de conductas ofensivas. Se encontraron diferencias significativas: DSM contra DSF y SM+DSF, SM+DSM contra DSF y SM+DSF (B) Tiempo en exploración social (ES) durante la DS. Se encontraron diferencias significativas: DSM contra DSF, SM+DSF, SM+DSM contra DSF y SM+DSF, DSF contra SM+DSF. (C) Tiempo de conductas defensivas (CD) durante la DS. No se encontraron diferencias significativas. (D) Tiempo de conductas de no exploración social (NE) durante la DS. Se encontraron diferencias significativas: SM+DSF contra DSM y SM+DSM. Todos los datos son presentados como la media  $\pm$  E.E.M. \* =  $p \leq 0.05$ . Derrota social moderada (DSM,  $n = 15$ ) y derrota social fuerte (DSF,  $n = 20$ ).

### 10.3 EL ESTRÉS EN LA EDAD TEMPRANA, EN LA EDAD ADULTA Y SU COMBINACIÓN NO TUVO EFECTO EN LA GANANCIA DEL PESO.

Con el objetivo de conocer si los grupos con estrés en etapa temprana, el estrés en edad adulta o su combinación tuvo efectos en el cambio de peso corporal se obtuvo la diferencia en el peso de la siguiente manera: Peso después (g) – Peso antes (g). La prueba de *bootstrapping* no mostró diferencias significativas entre los grupos (Figura 6).

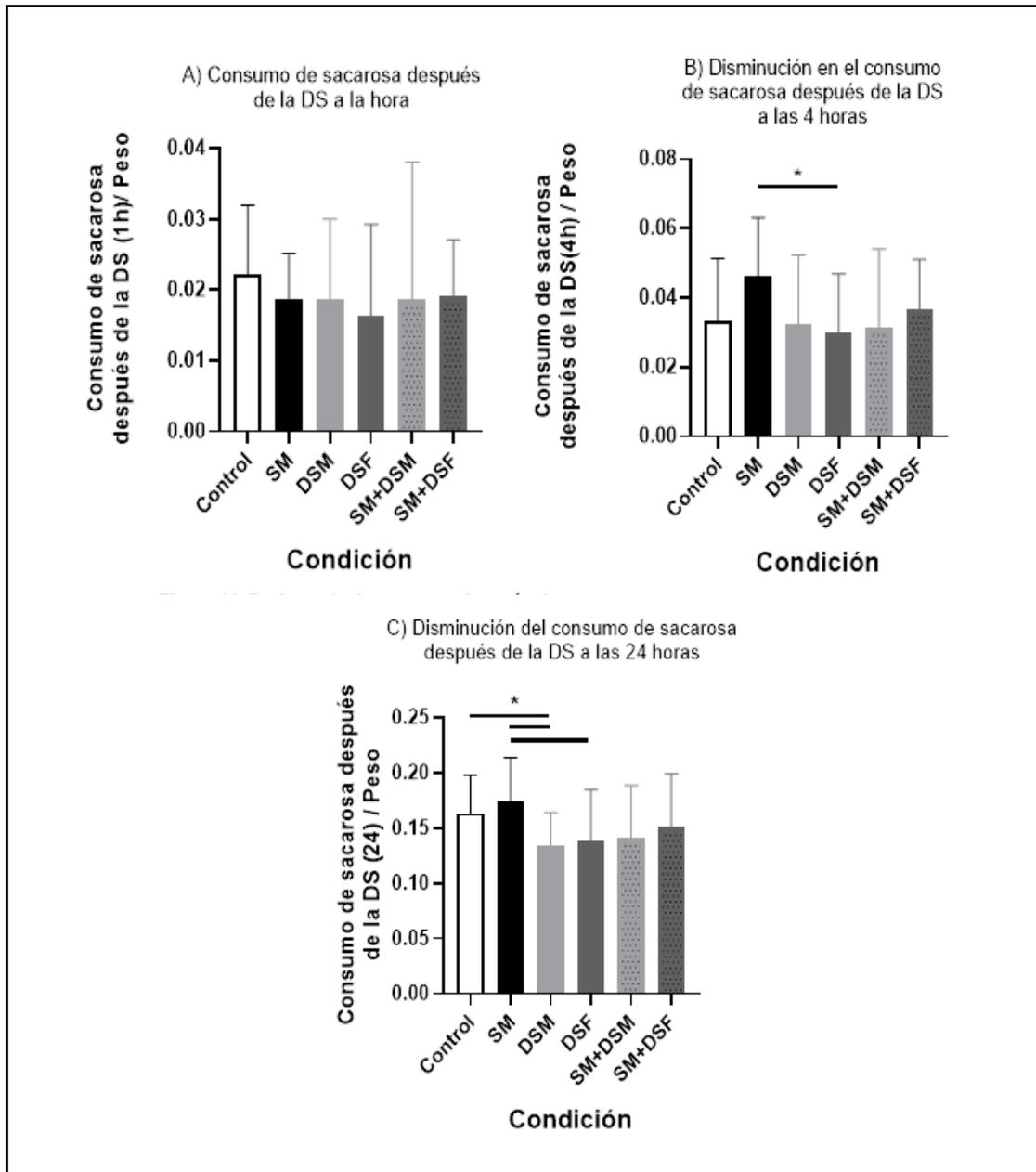


**Figura 6.** No hubo efecto en la ganancia de peso después de la DS. Peso después de la DS menos el peso antes de la DS. Los datos son presentados como la media  $\pm$  E.E.M. No se encontraron diferencias significativas. Control (n=9), Separación maternal (SM, n=8), Derrota social moderada (DSM, n= 8), Derrota social fuerte (DSF, n= 8), Separación maternal más derrota social moderada (SM+DSM, n=7) y Separación maternal más derrota social fuerte (SM+DSF, n=12).

#### 10.4 EL GRUPO CON DSM MOSTRÓ MAYOR CONDUCTA DE ANHEDONIA.

Con la finalidad de observar los efectos del estrés en edad temprana, en la edad adulta y su combinación sobre el consumo de sacarosa respecto al peso se realizó el análisis del consumo de sacarosa a la hora, las cuatro y las veinticuatro horas.

La prueba de *bootstrapping* no mostró diferencias significativas entre los grupos a la hora (**Figura 7, A**). A las cuatro horas, se encontró que el grupo DSF ( $p=0.016$ ) mostró menor consumo de sacarosa en comparación con el grupo con SM (**Figura 7, B**) y una disminución a las veinticuatro horas en el grupo DSM en comparación con el grupo control ( $p=0.030$ ) y SM ( $p=0.018$ ); además, se observó una disminución en el grupo DSF en comparación con el grupo SM ( $p= 0.047$ ) (**Figura 7, C**).



**Figura 7.** El grupo con DSM y DSF muestran menor consumo de sacarosa A) Consumo de sacarosa después de la DS sobre el peso, medición a la hora de haber puesto los bebederos. No se encontraron diferencias significativas. (B) Consumo de sacarosa después de la DS sobre el peso, medición a las cuatro horas de haber puesto los bebederos. Se encontraron diferencias significativas: SM contra DSF,  $*p \leq 0.05$ . (C) Consumo de sacarosa después de la DS sobre el peso, medición a las veinticuatro hora de haber puesto los bebederos. Se encontraron diferencias significativas: SM contra DSM y DSF, así como Control contra DSM. Todos los datos son presentados como la media  $\pm$  E.E.M.  $*=p \leq 0.05$ . Control (n = 9), Separación maternal (SM, n = 8), Derrota social moderada (DSM, n = 8), Derrota social fuerte (DSF, n = 8), Separación maternal más derrota social moderada (SM+DSM, n = 7) y Separación maternal más derrota social fuerte (SM+DSF, n = 12).

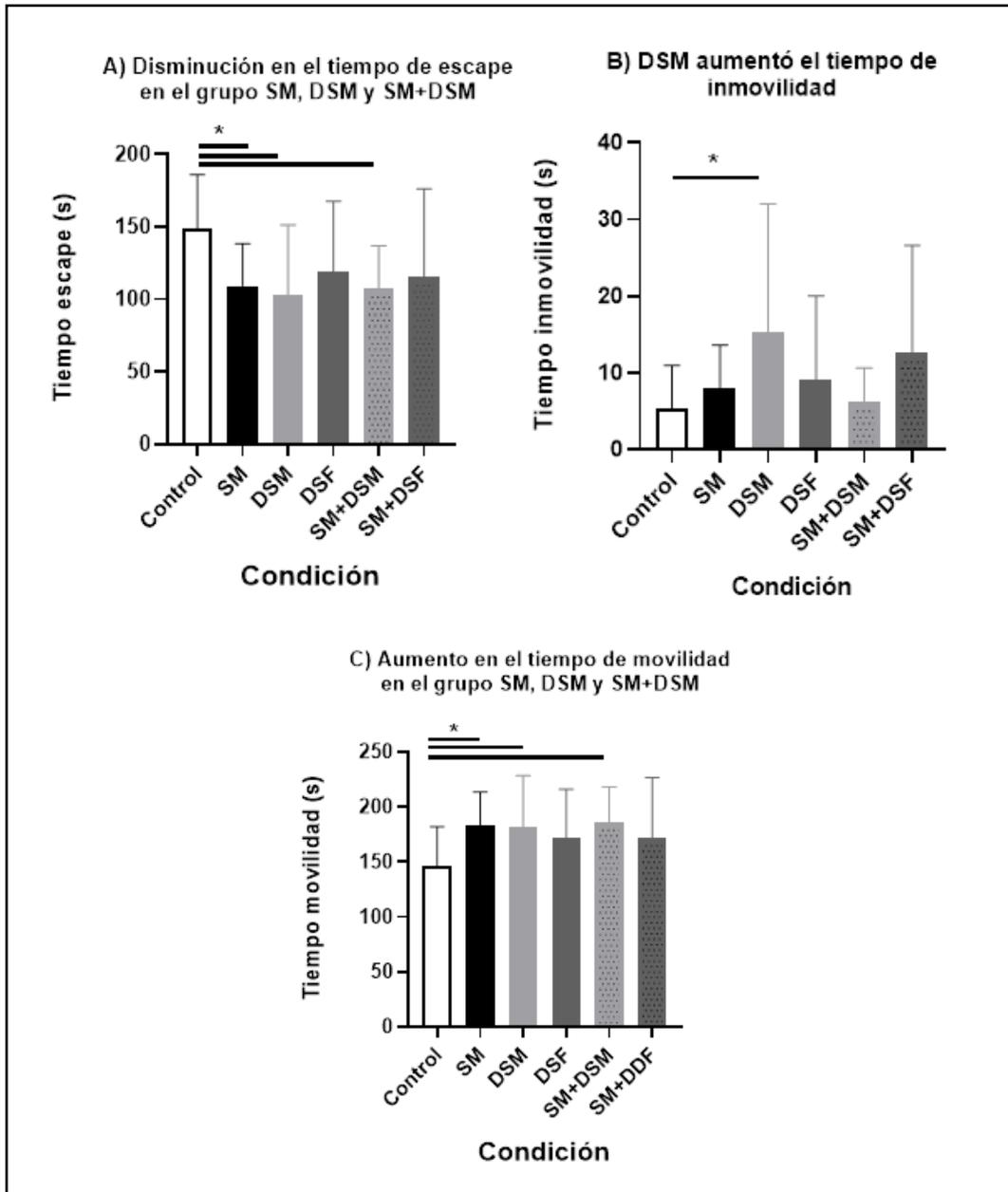
### 10.5 EL GRUPO CON SM, DSM Y SM+DSM DISMINUYERON SU MOTIVACIÓN.

La prueba de nado forzado permitió evaluar los efectos en la motivación cuantificando el tiempo en las conductas de inmovilidad, escape y movilidad y su frecuencia. Los análisis se llevaron a cabo con la prueba *bootstrapping* y los resultados mostraron menor motivación en el grupo SM, DSM y SM+DSM en comparación con el control.

Para el tiempo de escape, se observó mayor tiempo en el grupo control en comparación con SM ( $p = 0.011$ ), DSM ( $p = 0.027$ ) y SM+DSM ( $p = 0.012$ ) (**Figura 8, A**).

En el tiempo de inmovilidad, se mostró un mayor tiempo en el grupo DSM en comparación con el grupo control ( $p = 0.047$ ) (**Figura 8, B**).

Por otro lado, el grupo control mostró menor tiempo de movilidad en comparación con el grupo SM ( $p = 0.017$ ), DSM ( $p = 0.040$ ) y SM+DSM ( $p = 0.024$ ) (**Figura 8, C**).

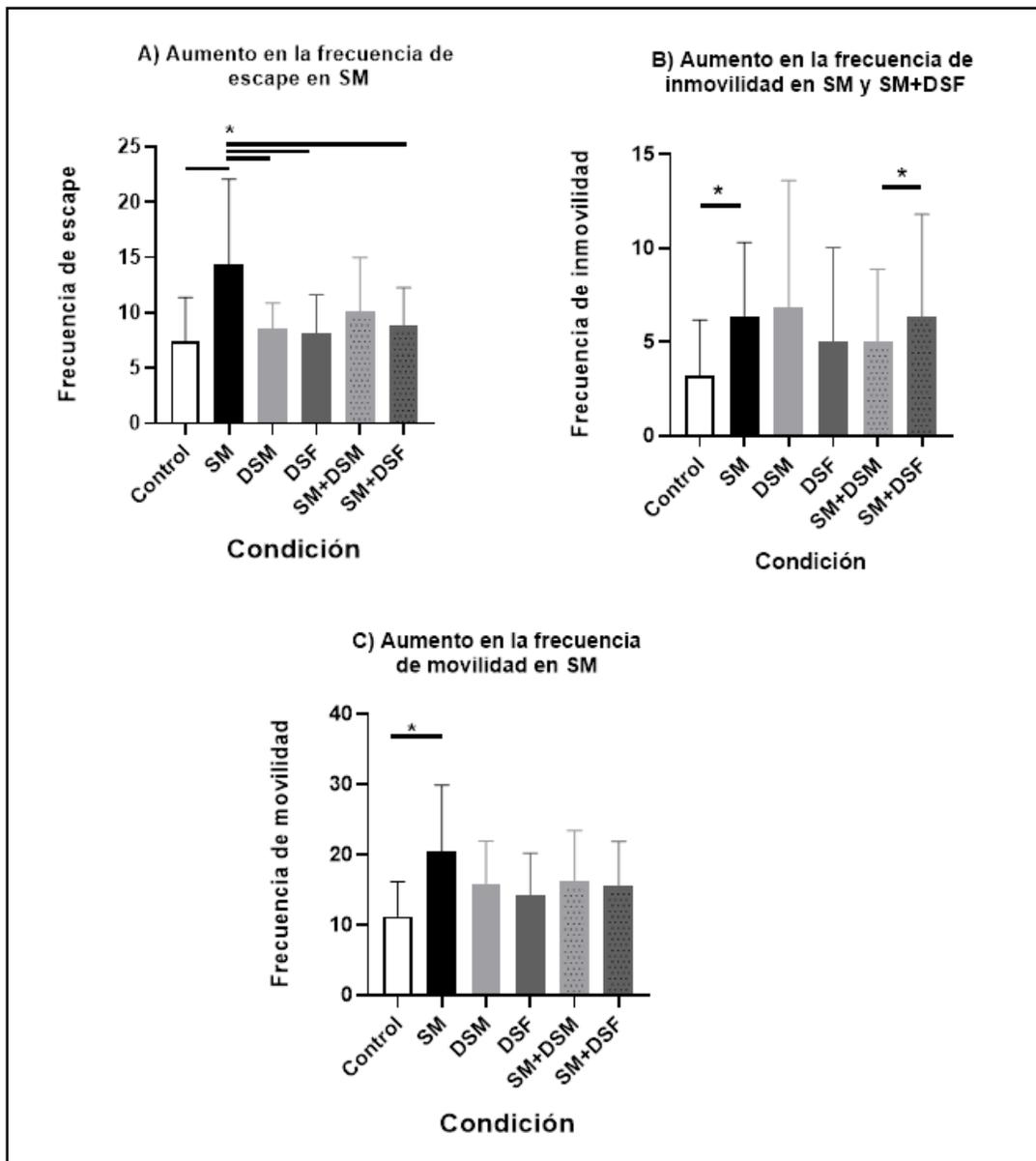


**Figura 8.** El grupo SM, DSM y SM+DSM mostraron cambios en la motivación. (A) Tiempo de escape durante la prueba de nado forzado. Se encontraron diferencias significativas: Control contra SM, DSM y SM+DSM. (B) Tiempo de inmovilidad durante la prueba de nado forzado. Se encontraron diferencias significativas: Control contra DSM. (C) Tiempo de movilidad durante la prueba de nado forzado. Se encontraron diferencias significativas: Control contra SM, DSM, SM+DSM. Todos los datos son presentados como la media  $\pm$  E.E.M.  $*=p \leq 0.05$ . Control (n = 9), Separación maternal (SM, n = 8), Derrota social moderada (DSM, n = 8), Derrota social fuerte (DSF, n = 8), Separación maternal más derrota social moderada (SM+DSM, n = 7) y Separación maternal más derrota social fuerte (SM+DSF, n = 12).

En la frecuencia de escape se mostró mayor frecuencia en el grupo SM en comparación con el grupo control ( $p = 0.018$ ), DSM ( $p = 0.023$ ), DSF ( $p = 0.025$ ) y SM+DSF ( $p = 0.018$ ) **(Figura 9, A)**.

También se observó mayor frecuencia de inmovilidad en el grupo con SM en comparación con el grupo control ( $p = 0.035$ ) y el grupo SM+DSF en comparación con el grupo SM+DSM ( $p = 0.003$ ) **(Figura 9, B)**.

Para la frecuencia de movilidad, el grupo con SM mostró mayor frecuencia en comparación con el grupo control ( $p = 0.008$ ) **(Figura 9, C)**.



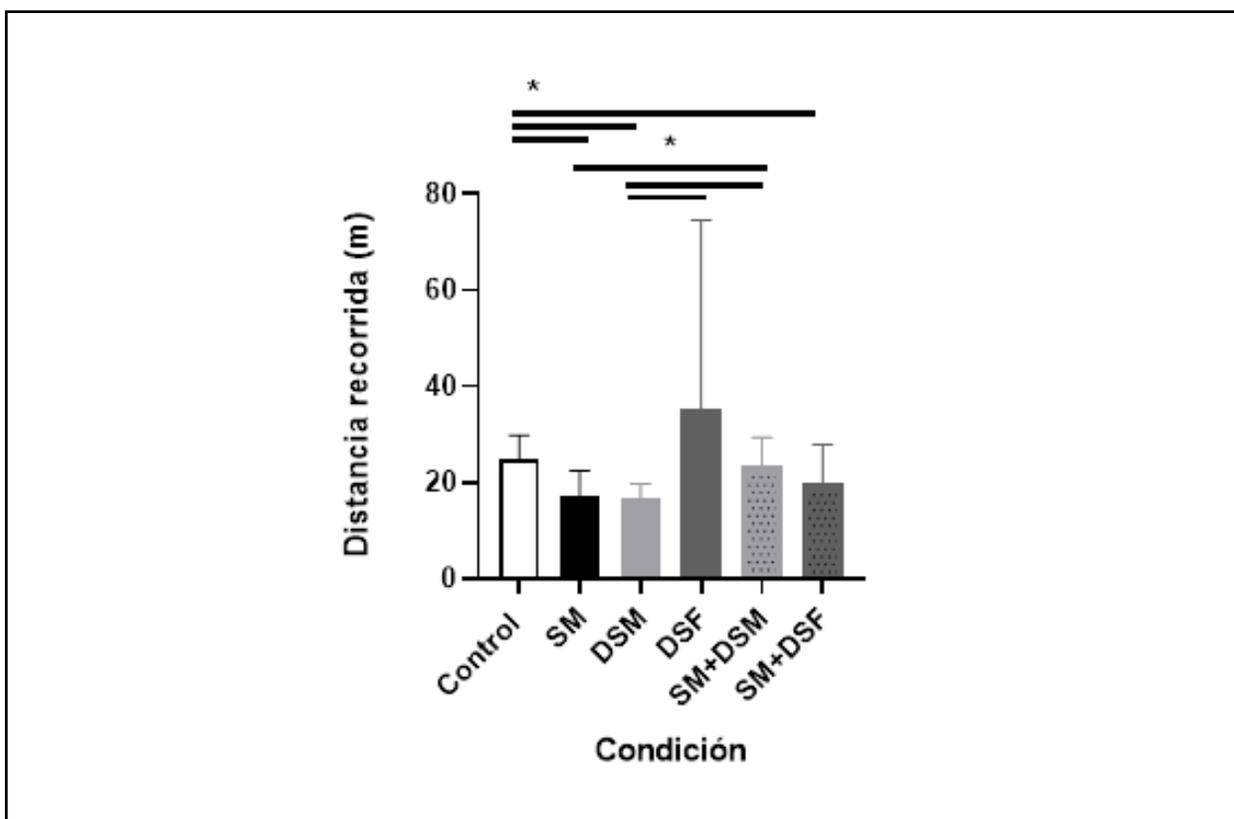
**Figura 9.** El grupo SM tuvo mayor frecuencia en cada una de las conductas realizadas durante la prueba de nado forzado. (A) Frecuencia de la conducta de escape durante la prueba de nado forzado. Se encontraron diferencias significativas: SM contra control, DSM, DSF y SM+DSF. (B) Frecuencia de inmovilidad durante la prueba de nado forzado. Se encontraron diferencias significativas: Control contra SM y SM+DSF contra SM+DSM (C) Frecuencia en la conducta de movilidad durante la prueba de nado forzado. Se encontraron diferencias significativas: Control contra SM. Todos los datos son presentados como la media  $\pm$  E.E.M. \* =  $p \leq 0.05$ . Control (n = 9), Separación maternal (SM, n = 8), Derrota social moderada (DSM, n = 8), Derrota social fuerte (DSF, n = 8), Separación maternal más derrota social moderada (SM+DSM, n = 7) y Separación maternal más derrota social fuerte (SM+DSF, n = 12).

## 10.6 EL GRUPO CON SM, DSM Y SM+DSF MOSTRÓ MAYOR ANSIEDAD.

Para conocer los efectos sobre la conducta similar a la ansiedad se evaluó el tiempo que pasaban los sujetos en la zona de la periferia, el tiempo en la zona central y la distancia recorrida durante la prueba de campo abierto, la cual se analizó con la prueba *bootstrapping*.

El grupo control mostró mayor distancia recorrida en comparación con SM ( $p = 0.004$ ), DSM ( $p = 0.001$ ), SM+DSF ( $p = 0.05$ ), el grupo con SM mostró menor distancia recorrida en comparación con el grupo SM+DSM ( $p = 0.026$ ), por otro lado, el grupo con DSM, mostro menor distancia recorrida en comparación con el grupo DSF ( $p = 0.042$ ) y el grupo SM+DSM ( $p = 0.006$ ) (**Figura 10**).

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el tiempo en la zona periférica, ni en la zona centro.



**Figura 10.** Distancia recorrida durante la prueba de campo abierto. Los datos son presentados como la media  $\pm$  E.E.M. Se encontraron diferencias significativas: Control contra SM, DSM y SM+DSM, SM contra SM+DSM y el grupo DSM contra DSF y SM+DSM,  $*=p \leq 0.05$ . Control ( $n = 9$ ), Separación maternal (SM,  $n = 8$ ), Derrota social moderada (DSM,  $n = 8$ ), Derrota social fuerte (DSF,  $n = 8$ ), Separación maternal más derrota social moderada (SM+DSM,  $n = 7$ ) y Separación maternal más derrota social fuerte (SM+DSF,  $n = 12$ ).

### 10.7 SM+DSM MOSTRO CONDUCTA SIMILAR A LA ANSIEDAD

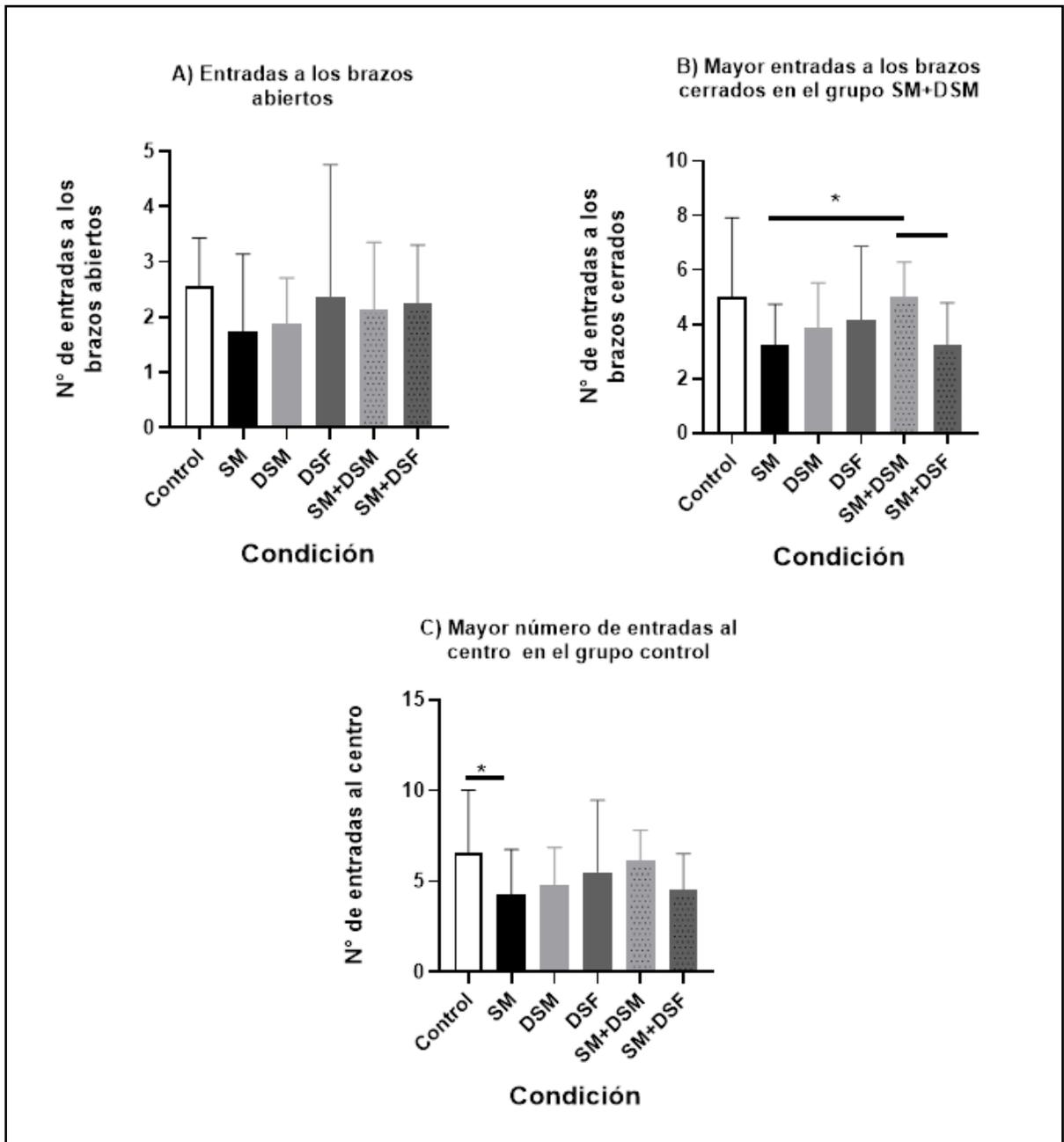
Para evaluar la conducta similar a la ansiedad se evaluó el tiempo en los brazos abiertos, la zona centro y los brazos cerrados, así como su frecuencia en cada una de las zonas durante la prueba de laberinto elevado. Las comparaciones se realizaron con la prueba *bootstrapping*.

No se encontraron diferencias significativas para el número de entradas a los brazos abiertos (**Figura 11, A**).

Para el caso del número de entradas a los brazos cerrados, el grupo SM+DSM mostró mayor número de entradas a los brazos cerrados en comparación con el grupo SM ( $p = 0.020$ ) y SM+DSF ( $p = 0.013$ ) (**Figura 11, B**).

Se encontró mayor número de entradas al centro en el grupo control en comparación con el grupo SM ( $p = 0.041$ ) (**Figura 11, C**).

Para el tiempo pasado en los brazos abiertos, en los brazos cerrados y en el centro no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.



**Figura 11.** Efectos ansiogénicos en el grupo SM+DSM. (A) Número de entradas a los brazos abiertos durante la prueba de laberinto elevado en cruz. No se encontraron diferencias significativas. (B) Número de entradas a los brazos cerrados durante la prueba laberinto elevado en cruz. Se encontraron diferencias significativas: SM+DSM contra SM y SM+DSF. (C) Número de entradas al centro durante la prueba de laberinto elevado en cruz. Se encontraron diferencias significativas: Control contra SM. Todos los datos son presentados como la media  $\pm$  E.E.M. \* $=p \leq 0.05$ . Control (n = 9), Separación maternal (SM, n = 8), Derrota social moderada (DSM, n = 8), Derrota social fuerte (DSF, n = 8), Separación maternal más derrota social moderada (SM+DSM, n = 7) y Separación maternal más derrota social fuerte (SM+DSF, n = 12).

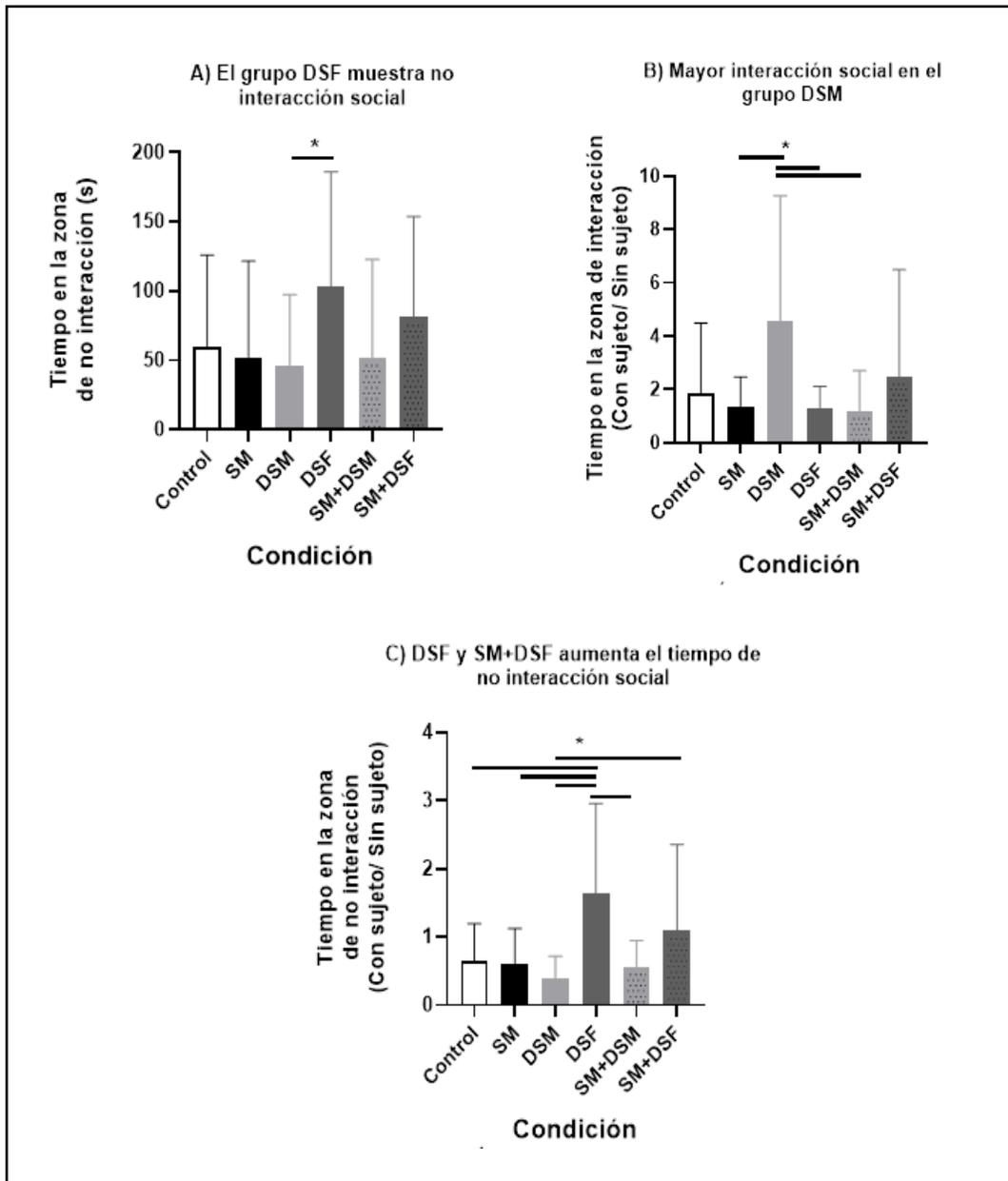
## 10.8 EL GRUPO CON DSM AUMENTA LA INTERACCIÓN SOCIAL MIENTRAS QUE LA DSF NO AUMENTA LA INTERACCIÓN SOCIAL

Para evaluar la conducta de interacción social se evaluó el tiempo en la zona de interacción social, la zona neutral y la zona de no interacción y su frecuencia durante la prueba de interacción social. Para saber si los sujetos preferían interactuar con otro sujeto se realizó la división del tiempo en cada una de las zonas cuando había un sujeto, sobre el tiempo pasado en cada zona respectivamente cuando no había otro sujeto durante la prueba de interacción social. Las comparaciones se realizaron con la prueba *bootstrapping*.

En el tiempo en la zona de interacción y la zona neutra no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Para el tiempo en la zona de no interacción se mostró mayor tiempo en el grupo con DSF en comparación con el grupo DSM ( $p = 0.05$ ) **(Figura 12, A)**.

Por otro lado, se observó que cuando hay otro sujeto, el grupo DSM mostró mayor tiempo en la zona de interacción en comparación con el grupo SM ( $p = 0.05$ ), DSF ( $p = 0.029$ ) y SM+DSM ( $p = 0.038$ ) **(Figura 12, B)**.

En la zona de no interacción el grupo con DSF mostró mayor tiempo cuando había otro sujeto en comparación con el grupo Control ( $p = 0.029$ ), SM ( $p = 0.021$ ), DSM ( $p = 0.007$ ) y SM+DSM ( $p = 0.030$ ), el grupo SM+DSF también mostró mayor tiempo en la zona de no interacción en comparación con el grupo DSM ( $p = 0.028$ ) **(Figura 12, C)**.

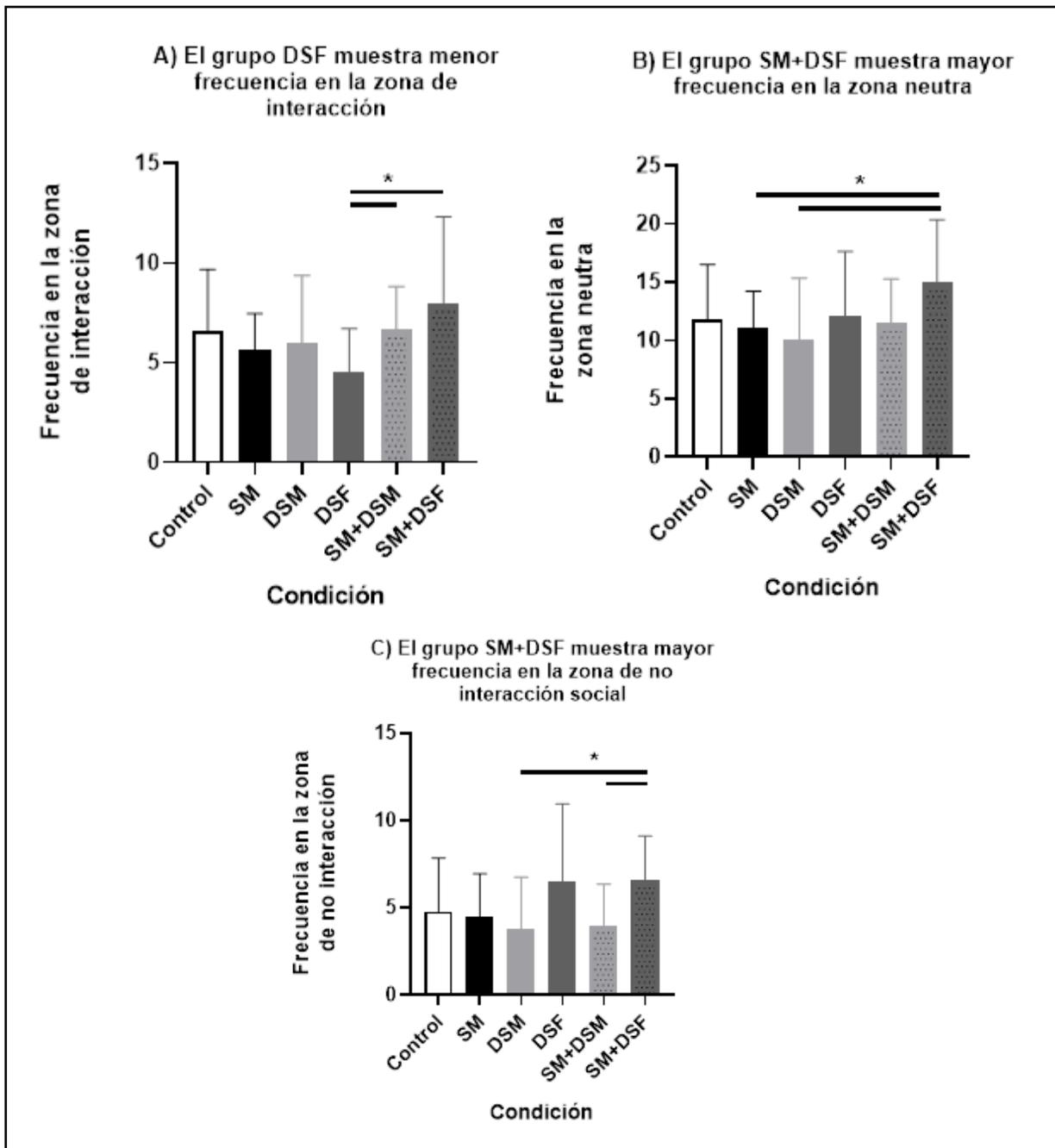


**Figura 12.** La DSM aumentó el tiempo de interacción social y la DSF aumentó el tiempo de no interacción. (A) Tiempo en la zona de no interacción. Se encontraron diferencias significativas: DSM contra DSF. (B) Tiempo en la zona de interacción cuando hay otro sujeto durante la prueba de interacción social sobre el tiempo en la zona de interacción cuando no hay otro sujeto en la prueba. Se encontraron diferencias significativas: DSM contra SM, DSF y SM+DSM. (C) Tiempo en la zona de no interacción cuando hay otro sujeto durante la prueba de interacción social sobre el tiempo en la zona de no interacción cuando no hay otro sujeto en la prueba. Se encontraron diferencias significativas: DSF contra Control, SM, DSM y SM+DSM, SM+DSF contra DSM, Todos los datos son presentados como la media  $\pm$  E.E.M. \* =  $p \leq 0.05$ . Control (n = 9), Separación maternal (SM, n = 8), Derrota social moderada (DSM, n = 8), Derrota social fuerte (DSF, n = 8), Separación maternal más derrota social moderada (SM+DSM, n = 7) y Separación maternal más derrota social fuerte (SM+DSF, n = 12).

Mientras que se encontró menor frecuencia en la zona de interacción en el grupo DSF en comparación con el grupo SM+DSM ( $p = 0.038$ ) y SM+DSF ( $p = 0.023$ ) **(Figura 13, A)**.

En la frecuencia en la zona neutra se encontró que el grupo SM+DSF mostró mayor frecuencia en la zona neutra en comparación con el grupo SM ( $p = 0.024$ ) y DSM ( $p = 0.027$ ) **(Figura 13, B)**.

Y en la zona de no interacción se encontró que el grupo SM+DSF tuvo mayor frecuencia en esta zona en comparación con el grupo DSM ( $p = 0.026$ ) y SM+DSM ( $p = 0.031$ ) **(Figura 13, C)**.



**Figura 13.** El grupo con DSF mostró menor frecuencia en la zona de interacción social y el grupo con SM+DSF mostró mayor frecuencia en la zona de no interacción social. (A) Frecuencia en la zona de interacción. Se encontraron diferencias significativas: DSF contra SM+DSM y SM+DSF. (B) Frecuencia en la zona neutra. Se encontraron diferencias significativas: SM+DSF contra SM y DSM. (C) Frecuencia en la zona de no interacción. Se encontraron diferencias significativas: SM+DSF contra DSM y SM+DSM. Todos los datos son presentados como la media  $\pm$  E.E.M. \* =  $p \leq 0.05$ . Control (n = 9), Separación maternal (SM, n = 8), Derrota social moderada (DSM, n = 8), Derrota social fuerte (DSF, n = 8), Separación maternal más derrota social moderada (SM+DSM, n = 7) y Separación maternal más derrota social fuerte (SM+DSF, n = 12).

## 11. DISCUSIÓN

---

### 11.1 EL ESTRÉS EN EDAD TEMPRANA SE RELACIONÓ CON DESMOTIVACIÓN Y ANSIEDAD.

Los datos mostraron que la SM se asoció con una menor motivación reflejada en menor tiempo de escape durante la prueba de nado forzado, así como mayor conducta similar a la ansiedad en comparación con el grupo control, mostrada en una menor distancia recorrida en la prueba de campo abierto. Estos efectos demuestran que el protocolo de separación maternal indujo conductas vulnerables como menor motivación, aumento en la conducta similar a la ansiedad en comparación con el grupo control.

Estos resultados concuerdan con diferentes trabajos donde evalúan estas conductas de forma separada, como en Vargas et al. (2016), donde muestran que la SM disminuyó el tiempo de la conducta de escape y aumentó en la conducta de inmovilidad y movilidad, mostrando así mayor desmotivación en el grupo con SM.

En cuanto al aumento de la frecuencia en las 3 conductas, en el caso de la SM en comparación con el grupo Control, puede interpretarse como un constante cambio de una conducta a otra. Sin embargo, en el tiempo podemos ver claramente que la conducta de escape es la que es menor significativamente y mayor en el tiempo de inmovilidad.

Contrariamente a nuestros resultados, Kunishii et al. (2017), no encontraron diferencias en la distancia recorrida durante la prueba de campo abierto, esto puede deberse a que la SM que llevó a cabo tuvo una duración de tres horas al día mientras que para este trabajo fue de seis horas al día, sugiriendo que un mayor tiempo de separación tiene efectos mayores en esta conducta.

## 11.2 EL ESTRÉS MODERADO REPERCUTE EN LA CONDUCTA SIMILAR A LA ANSIEDAD, LA ANHEDONIA Y LA INTERACCIÓN SOCIAL.

Los datos revelaron que el grupo con estrés moderado tuvo una conducta similar a la ansiedad mostrado en la disminución de la distancia recorrida en comparación con los grupos Control, DSF y SM+DSM, así como mayor anhedonia reflejado en un menor consumo de sacarosa a las 24 horas en comparación con el grupo Control y SM, también mostró desmotivación en comparación con el grupo Control, mostrado en una disminución del tiempo de escape y aumento del tiempo de inmovilidad, así como una mayor interacción social cuando hay otro sujeto en comparación con el grupo SM, DSF y SM+DSM, también, mostró menor tiempo en la zona de no interacción en comparación con el grupo DSF y SM+DSF.

Respecto a estos datos, se ha demostrado que las ratas expuestas al protocolo de DS disminuyen su consumo de sacarosa como se muestra en Lui et al. (2017), mostrando una conducta de anhedonia debido al estrés por derrota social.

Para los resultados de nado forzado, se ha mostrado que el protocolo de DS, aumenta el tiempo de inmovilidad y, por lo tanto, aumenta la desmotivación como se mostró en el trabajo de Rygula (2005), que durante cinco semanas las ratas experimentales tuvieron una derrota social diaria por 3 minutos.

En cuanto a la prueba de interacción social, estos datos sugieren una mayor interacción social en el grupo con estrés moderado.

Respecto a esto, Patel et al., (2018), muestra en su trabajo que disminuye la interacción social en ratas expuestas al protocolo de DS, sin embargo, en este trabajo se encontró que la interacción social puede modificarse según la intensidad del estresor.

### 11.3 LOS GRUPOS CON ESTRÉS FUERTE NO MOSTRARON EFECTOS EN LA CONDUCTA DE ANHEDONIA Y MOTIVACIÓN, PERO SÍ EN LA CONDUCTA SIMILAR A LA ANSIEDAD E INTERACCIÓN SOCIAL

Los grupos con estrés fuerte no mostraron un efecto en las conductas respecto al control, en la preferencia de sacarosa y motivación, sin embargo, sí mostraron un aumento en el tiempo de no exploración social durante la prueba de interacción social. Y en el caso específico del grupo SM+DSF, mostró mayor conducta similar a la ansiedad reflejado en una menor distancia recorrida.

Como ya habíamos mencionado, no hay trabajos que investiguen los efectos respecto a intensidad del estrés en el protocolo de DS, sin embargo, podemos observar que una DS más prolongada puede tener efectos diferentes en la conducta respecto a una DS más corta, por ejemplo, Patki, Solanji, Atrooz, Allam y Salim, (2013), muestran que tras realizar el protocolo de DS durante 5 días en ratas, éstas mostraron conductas similares a la ansiedad reflejada en un menor tiempo pasado en los brazos abiertos durante la prueba de laberinto elevado, menor distancia recorrida durante la prueba de campo abierto en comparación con el trabajo de Lui et al., (2017), donde tras una DS de 3 semanas no mostraron alguna diferencia en el número de entradas ni en el tiempo pasado en los brazos abiertos así como en los brazos cerrados durante la prueba de laberinto elevado, tampoco en la distancia recorrida durante la prueba de campo abierto.

Para el caso de la interacción social, como ya habíamos visto antes la DS puede disminuir la interacción social como en el trabajo de Hollis (2010), que durante 4 derrotas con una duración de 15 minutos cada una, las ratas experimentales mostraron menor interacción social en comparación con el grupo control.

#### 11.4 LA COMBINACIÓN DE ESTRÉS EN LA EDAD TEMPRANA MÁS ESTRÉS MODERADO EN LA ADULTEZ TUVO REPERCUSIÓN EN LA CONDUCTA SIMILAR A LA ANSIEDAD, LA ANHEDONIA Y EN LA MOTIVACIÓN.

El grupo con SM más DSM mostró menor motivación, reflejado en la disminución del tiempo de escape en comparación con el grupo control, mayor conducta similar a la ansiedad en comparación con el grupo SM, mostrada en un mayor número de entradas a los brazos cerrados, también mostró mayor conducta similar a la ansiedad en comparación con el grupo SM+DSF mostrado en un mayor número de entradas a los brazos cerrados.

En el caso de la interacción social se muestra un aumento en la frecuencia de la zona de interacción en comparación con el grupo DSF y una menor frecuencia en la zona de no interacción en comparación con el grupo SM+DSF.

En este trabajo podemos observar que la combinación de estresores en la edad temprana más estrés moderado en la adultez puede tener efectos potenciados en la conducta similar a la ansiedad en comparación con un solo estresor en la edad temprana y en comparación con la combinación de estrés en edad temprana más un estrés fuerte en el adulto como se podría observar en el trabajo de Wei et al., (2018), donde el grupo con SM+ECI mostró mayor conducta similar a la ansiedad y disminución del peso corporal en comparación con el grupo control.

Por otro lado, el trabajo de Uchida et al., (2010) muestra que la combinación de la separación maternal más el estrés repetido por inmovilización muestra un aumento en el tiempo de inmovilidad durante la prueba de nado forzado, así como un menor consumo de sacarosa en comparación con el grupo con SM, lo que sugiere que la SM más un segundo estresor aumenta la vulnerabilidad de los sujetos.

## 11.5 DSM vs DSF

Como hemos mencionado anteriormente, no hay estudios que indaguen sobre los efectos del estrés social moderado en comparación con estrés social fuerte sobre conductas vulnerables, sin embargo, Jones, (2014), menciona en su trabajo que en ratones expuestos a estrés leve y moderado hay un aumento en el consumo de cocaína en comparación con ratones que no fueron expuestos a estos protocolos, mostrando que a pesar de ser un estrés leve tiene repercusiones en el consumo de sustancias, debido a un desbalance en el sistema dopaminérgico causado tanto por el estrés leve como moderado.

Por otro lado, Chover- Gonzales, Jessop, Tejedor- Real, Gilbert-Rohala, y Harvuz, (2000), muestra dos tipos de protocolo para el protocolo de choque de pies uno donde las ratas escapaban menos del choque y uno donde los sujetos evitaban con mayor eficiencia la descarga, esto permitió dividir a dos grupos, uno con estrés moderado donde los sujetos solían escapar más de la descarga y uno severo donde los sujetos escapaban menos de la descarga, después de eso se les indujo a la enfermedad de artritis por medio de una inyección y se midió la inflamación de las patas por medio de pletismometría<sup>3</sup>, el resultado fue que el grupo con estrés moderado aumento la gravedad de la enfermedad además de que hubo un inicio más temprano de la inflamación.

Esto indica que el estrés moderado puede tener repercusiones mayores en las conductas vulnerables como se mostró en este trabajo, en comparación con un estrés fuerte.

---

<sup>3</sup> Procedimiento por el cual se utiliza el pletismómetro, aparato por el que se determina el volumen de las extremidades de roedores al introducirlas en un depósito para posteriormente medir la variación en el nivel de líquido que contiene (Pletismómetro, n.d.).

## 11.6 LA INTERACCIÓN SOCIAL PUEDE MODIFICARSE SEGÚN LA INTENSIDAD DEL ESTRESOR.

Los resultados sugieren que el estrés social más extremo podría aumentar la ansiedad social, así como que un estrés de menor intensidad puede aumentar la interacción social.

## 12. CONCLUSIONES

---

### 12.1 DOS TIPOS DE DERROTA.

De acuerdo con los resultados mostrados, el protocolo de DS, pudo dividirse en dos tipos de derrota, uno moderado y otro fuerte, de los cuales se obtuvieron diferentes resultados, mostrando en la DSM conductas vulnerables, pero en la DSF no, además de ver una mayor interacción social en el grupo con DSM, esto podría deberse a diversos factores, como una habituación al estrés, ya que existe evidencia de que tras un estrés prolongado los niveles de ansiedad en las ratas estresadas son similares al grupo control. Otro factor podría deberse a una adaptación al estrés, es decir, que las experiencias anteriores sumado al estrés intenso en la edad adulta, hace que el sujeto deje de presentar conductas vulnerables. Aunque puede haber más explicaciones por lo que es necesario indagar más para poder establecer una razón más clara.

### 12.2 EL ESTRÉS EN EDAD TEMPRANA ES UN POSIBLE DETONANTE DE CONDUCTAS VULNERABLES.

Este trabajo, concuerda con otras investigaciones mostrando que el estrés en la edad temprana suscita conductas vulnerables como la conducta similar a la ansiedad y la desmotivación.

Sin embargo, en comparación con los grupos con estrés en edad adulta, mostró menor severidad en estas conductas, en el caso de la interacción social, mostró niveles similares al grupo control, por lo que si bien la SM induce conductas vulnerables parece que empeora si se combina con un estrés moderado, o es menor el impacto en comparación con un estrés en la etapa adulta.

### 12.3 EL ESTRÉS MODERADO TUVO MAYOR EFECTO EN LAS CONDUCTAS VULNERABLES Y AÚN MÁS SU COMBINACIÓN CON ESTRÉS EN EDAD TEMPRANA.

Como vimos anteriormente el grupo con DSM mostró una conducta similar a la ansiedad, así como conducta de anhedonia, así como una mayor interacción social en comparación con los otros grupos.

En cuanto a la combinación de estresores, sólo el grupo con SM+DSM, muestra un efecto de estrés acumulativo en la conducta similar a la ansiedad, es decir, mayor conducta ansiosa en comparación con SM e incluso con la combinación SM+DSF.

### 12.4 EL ESTRÉS MODERADO Y FUERTE PUEDE AFECTAR DE FORMA DIFERENTE LA INTERACCIÓN SOCIAL.

Estudios han mostrado que el protocolo de DS disminuye la interacción social (Hollis et al.,2010), sin embargo, en este trabajo se muestra que la intensidad de la derrota puede tener efectos diferentes en la interacción, esto puede deberse a distintos factores, por ejemplo, Patel, Anikumar, Chattarji y Buwalda (2018), mostraron cambios estructurales en la amígdala basolateral (BLA) y el área CA1 del hipocampo, relacionados a la evitación social, donde los sujetos con DS tuvieron mayor longitud de las dendritas en la BLA y menos en el área CA1, los autores mencionan que la hipertrofia de la BLA se ha visto relacionada anteriormente con la conducta similar a la ansiedad en sujetos estresados, mientras que para el área CA1, la disminución en la densidad de espinas dendríticas se ve relacionada con la presencia de depresión, por lo que en conjunto estas dos áreas se ven relacionadas a conductas vulnerables después de que los sujetos son expuestos a protocolos de estrés. Así que una posible explicación es que el estrés moderado no fue lo suficientemente fuerte como para crear estos cambios estructurales cerebrales y por lo tanto no hubo una disminución en la interacción, sin embargo, tiene que estudiarse a mayor profundidad.

En general, podemos resaltar que la intensidad de un estresor en edad adulta puede impactar de diferente forma la interacción social, mostrando un aumento de esta durante el estrés moderado y una disminución en el estrés fuerte, también que el estrés en edad temprana y la combinación de estrés moderado más estrés en edad temprana puede detonar en conductas vulnerables y además que el estrés fuerte no muestra conductas vulnerables después del protocolo de estrés.

Finalmente resulta de gran relevancia el estudio de los efectos conductuales tanto neurobiológicos relacionados al estrés moderado y fuerte, así como la combinación de estresores y su efecto en la resiliencia o vulnerabilidad al estrés y la aparición de patologías, esto debido a que en la vida de los seres humanos no solo existe un tipo de estrés o un solo estresor a lo largo de nuestra vida y esto nos ayuda a describir estas diferencias así como entender mejor la presencia de patologías o anomalías y por lo tanto así poder tratarlas.

### **13. LIMITACIONES Y FUTURAS INVESTIGACIONES.**

---

Referente a las limitaciones se encuentra el reducido número de sujetos, lo que se refleja en la variabilidad que se encontró en los datos, además, esta variabilidad podría estudiarse más detalladamente ya que existe la posibilidad de que se explique debido a la resiliencia de algunos sujetos, esta se encuentra dentro de las investigaciones futuras, además de poder dividir los sujetos resilientes de los vulnerables. Por otra parte, se podría estudiar las modificaciones cerebrales que están relacionadas a las conductas vulnerables que presentan los sujetos.

## 14. REFERENCIAS

---

- Der-Avakian, A., Mazei-Robison, M. S., Kesby, J. P., Nestler, E. J., & Markou, A. (2014). Enduring deficits in brain reward function after chronic social defeat in rats: Susceptibility, resilience, and antidepressant response. *Biological Psychiatry*, *76*(7), 542–549. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.013>
- Faye, C., McGowan, J. C., Denny, C. A., & David, D. J. (2018). *Neurobiological Mechanisms of Stress Resilience and Implications for the Aged Population*. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170818095105>
- Franklin, T. B., Saab, B. J., & Mansuy, I. M. (2012). Neural Mechanisms of Stress Resilience and Vulnerability. *Neuron*, *75*(5), 747–761. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.016>
- Genty, J., Nomigni, M. T., Anton, F., & Hanesch, U. (2018). The combination of postnatal maternal separation and social stress in young adulthood does not lead to enhanced inflammatory pain sensitivity and depression-related behavior in rats. *PLoS ONE*, *13*(8), 1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202599>
- Gunnar, M., & Quevedo, K. (2007). The neurobiology of stress and development. *Annual Review of Psychology*, *58*, 145–173. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085605>
- Hannon, M. J., & Thompson, C. J. (2015). *Vasopressin, Diabetes Insipidus, and the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. Endocrinology: Adult and Pediatric* (Seventh Ed, Vol. 1–2). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00018-4>
- Henckens, M. J. A. G., Deussing, J. M., & Chen, A. (2016). Region-specific roles of the corticotropin-releasing factor-urocortin system in stress. *Nature Reviews Neuroscience*, *17*(10), 636–651. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.94>
- Hollis, F., & Kabbaj, M. (2014). Social defeat as an animal model for depression. *ILAR Journal*, *55*(2), 221–232. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu002>
- Jin, S., Zhao, Y., Jiang, Y., Wang, Y., Li, C., Zhang, D., ... Sun, L. (2018). Anxiety-like behaviour assessments of adolescent rats after repeated maternal separation during early life. *NeuroReport*, *29*(8), 643–649.

<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001010>

- Kambali, M. Y., Anshu, K., Kutty, B. M., Muddashetty, R. S., & Laxmi, T. R. (2019). Effect of early maternal separation stress on attention, spatial learning and social interaction behaviour. *Experimental Brain Research*, 237(8), 1993–2010. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05567-2>
- Kuniishi, H., Ichisaka, S., Yamamoto, M., Ikubo, N., Matsuda, S., Futora, E., ... Hata, Y. (2017). Early deprivation increases high-leaning behavior, a novel anxiety-like behavior, in the open field test in rats. *Neuroscience Research*, 123, 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2017.04.012>
- Kutikov, A. (n.d.). Disorders of the Adrenal Gland, (1), 769–788.
- Lajud, N., Roque, A., Cajero, M., Gutiérrez-Ospina, G., & Torner, L. (2012). Periodic maternal separation decreases hippocampal neurogenesis without affecting basal corticosterone during the stress hyporesponsive period, but alters HPA axis and coping behavior in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, 37(3), 410–420. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.07.011>
- Le Tissier, P. R., Hodson, D. J., Lafont, C., Fontanaud, P., Schaeffer, M., & Mollard, P. (2012). Anterior pituitary cell networks. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 33(3), 252–266. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.08.002>
- Liu, Y.-Y., Zhou, X.-Y., Yang, L.-N., Wang, H.-Y., Zhang, Y.-Q., Pu, J.-C., ... Xie, P. (2017). Social defeat stress causes depression-like behavior with metabolite changes in the prefrontal cortex of rats. *PloS One*, 12(4), e0176725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176725>
- Louvar, H., Maccari, S., Ducrocq, F., Thomas, P., & Darnaudéry, M. (2005). Long-term behavioural alterations in female rats after a single intense footshock followed by situational reminders. *Psychoneuroendocrinology*, 30(4), 316–324. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.09.003>
- MacEwen, B. S. (1998). The physiologic response to stress. *New England Journal of Medicine*, 338(3), 171–179.
- Montagud-Romero, S., Blanco-Gandía, M. C., Reguilón, M. D., Ferrer-Pérez, C., Ballestín, R., Miñarro, J., & Rodríguez-Arias, M. (2018). Social defeat stress: Mechanisms underlying the increase in rewarding effects of drugs of abuse. *European Journal of Neuroscience*, 48(9), 2948–2970.

<https://doi.org/10.1111/ejn.14127>

- Padmanabhan, V., Puttabyatappa, M., & Cardoso, R. C. (2018). Hypothalamus-pituitary-ovary axis. *Encyclopedia of Reproduction*, 2, 121–129.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64632-9>
- Patel, D., Anilkumar, S., Chattarji, S., & Buwalda, B. (2018). Repeated social stress leads to contrasting patterns of structural plasticity in the amygdala and hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 347(November 2017), 314–324.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.034>
- Patki, G., Solanki, N., Atrooz, F., Allam, F., & Salim, S. (2013). Depression , anxiety-like behavior and memory impairment are associated with increased oxidative stress and in fl ammation in a rat model of social stress. *Brain Research*, 1539, 73–86. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.09.033>
- Qin, C., Li, J., & Tang, K. (2018). The paraventricular nucleus of the hypothalamus: Development, function, and human diseases. *Endocrinology*, 159(9), 3458–3472. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00453>
- Romano-López, A., Méndez-Díaz, M., García, F. G., Regalado-Santiago, C., Ruiz-Contreras, A. E., & Prospéro-García, O. (2016). Maternal separation and early stress cause long-lasting effects on dopaminergic and endocannabinergic systems and alters dendritic morphology in the nucleus accumbens and frontal cortex in rats. *Developmental Neurobiology*, 76(8), 819–831.  
<https://doi.org/10.1002/dneu.22361>
- Roque, A., Ochoa-Zarzosa, A., & Torner, L. (2016). Maternal separation activates microglial cells and induces an inflammatory response in the hippocampus of male rat pups, independently of hypothalamic and peripheral cytokine levels. *Brain, Behavior, and Immunity*, 55, 39–48.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.09.017>
- Rygula, R., Abumaria, N., Flügge, G., Fuchs, E., Rüter, E., & Havemann-Reinecke, U. (2005). Anhedonia and motivational deficits in rats: Impact of chronic social stress. *Behavioural Brain Research*, 162(1), 127–134.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.03.009>
- Shu, C., Xiao, L., Tang, J., Wang, G., Zhang, X., & Wang, X. (2015). Blunted

- behavioral and molecular responses to chronic mild stress in adult rats with experience of infancy maternal separation. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 235(2), 18–87. <https://doi.org/10.1620/tjem.235.81>
- Simmons, M. A., Names, R., & Names, C. (2007). Mark A. Simmons, (1), 1–5.
- Sousa, V. C., Vital, J., Costenla, A. R., Batalha, V. L., Sebastião, A. M., Ribeiro, J. A., & Lopes, L. V. (2014). Maternal separation impairs long term-potential in CA1-CA3 synapses and hippocampal-dependent memory in old rats. *Neurobiology of Aging*, 35(7), 1680–1685. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.024>
- Tian, S. W., Xu, F., & Gui, S. J. (2018). Apelin-13 reverses memory impairment and depression-like behavior in chronic social defeat stressed rats. *Peptides*, 108(May), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.08.009>
- Vargas, J., Junco, M., Gomez, C., & Lajud, N. (2016). Early life stress increases metabolic risk, HPA axis reactivity, and depressive-like behavior when combined with postweaning social isolation in rats. *PLoS ONE*, 11(9), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162665>
- Watanabe, Y., Grommen, S. V. H., & De Groef, B. (2016). Corticotropin-releasing hormone: Mediator of vertebrate life stage transitions? *General and Comparative Endocrinology*, 228, 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2016.02.012>
- Genty, J., Nomigni, M. T., Anton, F., & Hanesch, U. (2018). The combination of postnatal maternal separation and social stress in young adulthood does not lead to enhanced inflammatory pain sensitivity and depression-related behavior in rats. *PLoS ONE*, 13(8), 1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202599>
- Jin, S., Zhao, Y., Jiang, Y., Wang, Y., Li, C., Zhang, D., ... Sun, L. (2018). Anxiety-like behaviour assessments of adolescent rats after repeated maternal separation during early life. *NeuroReport*, 29(8), 643–649. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001010>
- Kambali, M. Y., Anshu, K., Kutty, B. M., Muddashetty, R. S., & Laxmi, T. R. (2019). Effect of early maternal separation stress on attention, spatial learning and social interaction behaviour. *Experimental Brain Research*, 237(8), 1993–2010. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05567-2>
- Liu, Y.-Y., Zhou, X.-Y., Yang, L.-N., Wang, H.-Y., Zhang, Y.-Q., Pu, J.-C., ... Xie, P. (2017). Social defeat stress causes depression-like behavior with metabolite changes in the prefrontal cortex of rats. *PloS One*, 12(4), e0176725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176725>

- Patel, D., Anilkumar, S., Chattarji, S., & Buwalda, B. (2018). Repeated social stress leads to contrasting patterns of structural plasticity in the amygdala and hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 347(November 2017), 314–324. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.034>
- Patki, G., Solanki, N., Atrooz, F., Allam, F., & Salim, S. (2013). Depression , anxiety-like behavior and memory impairment are associated with increased oxidative stress and inflammation in a rat model of social stress. *Brain Research*, 1539, 73–86. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.09.033>
- Shu, C., Xiao, L., Tang, J., Wang, G., Zhang, X., & Wang, X. (2015). Blunted behavioral and molecular responses to chronic mild stress in adult rats with experience of infancy maternal separation. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 235(2), 18–87. <https://doi.org/10.1620/tjem.235.81>
- Sousa, V. C., Vital, J., Costenla, A. R., Batalha, V. L., Sebastião, A. M., Ribeiro, J. A., & Lopes, L. V. (2014). Maternal separation impairs long term-potentiation in CA1-CA3 synapses and hippocampal-dependent memory in old rats. *Neurobiology of Aging*, 35(7), 1680–1685. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.024>
- Tian, S. W., Xu, F., & Gui, S. J. (2018). Apelin-13 reverses memory impairment and depression-like behavior in chronic social defeat stressed rats. *Peptides*, 108(May), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.08.009>
- Vargas, J., Junco, M., Gomez, C., & Lajud, N. (2016). Early life stress increases metabolic risk, HPA axis reactivity, and depressive-like behavior when combined with postweaning social isolation in rats. *PLoS ONE*, 11(9), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162665>
- Wei, Y., Wang, G., Wang, H., He, J., Zhang, N., Wu, Z., ... Yang, C. (2018). Sex-dependent impact of different degrees of maternal separation experience on OFT behavioral performances after adult chronic unpredictable mild stress exposure in rats. *Physiology and Behavior*, 194(April), 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.04.034>
- Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S., & Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, 93(3), 358–364. <https://doi.org/10.1007/BF00187257>