



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
-SECCIÓN PSICOLOGÍA-**

**DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA CLÍNICA, PSICOBIOLOGÍA Y
METODOLOGÍA**

Universidad de La Laguna

PROGRAMA DE DOCTORADO EN PSICOLOGIA

TESIS DOCTORAL

**EXPOSICIÓN A COCAÍNA DURANTE LA GESTACIÓN: EFECTOS SOBRE LA
CONDUCTA MATERNA Y CONSECUENCIAS PARA LA DESCENDENCIA EN
LA ACTIVIDAD MOTORA, LA EMOCIÓN, COGNICIÓN Y PREDISPOSICIÓN
AL CONSUMO DE COCAÍNA**

Doctoranda: María del Pilar Santacruz Ortega.

Directores: Dr. Juan Manuel Bethencourt Pérez y Dra. Rosario J. Marrero Quevedo

La Laguna, Junio de 2015

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
-SECCIÓN DE PSICOLOGÍA-**

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA CLÍNICA, PSICOBIOLOGÍA Y
METODOLOGÍA

Universidad de La Laguna

PROGRAMA DE DOCTORADO EN PSICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

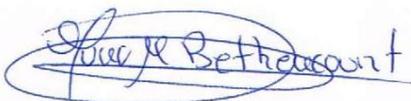
EXPOSICIÓN A COCAÍNA DURANTE LA GESTACIÓN: EFECTOS SOBRE LA
CONDUCTA MATERNA Y CONSECUENCIAS PARA LA DESCENDENCIA EN
LA ACTIVIDAD MOTORA, LA EMOCIÓN, COGNICIÓN Y PREDISPOSICIÓN
AL CONSUMO DE COCAÍNA

JUNIO 2015

María del Pilar Santacruz

AUTORA: María del Pilar Santacruz Ortega

Vº Bº de los Directores: Dr. Juan Manuel Bethencourt Pérez y Dra. Rosario J. Marrero Quevedo



Fdo: Juan Manuel Bethencourt Pérez



Fdo: Rosario J. Marrero Quevedo

Dpto. Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología de la ULL

El Profesor Dr. Juan Manuel Bethencourt Pérez, Profesor Titular de Universidad y la profesora Rosario J. Marrero Quevedo, ambos del Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología de la Universidad de La Laguna, informan que:

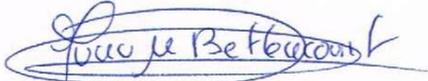
La doctoranda María del Pilar Santacruz Ortega y sus directores de tesis garantizan, al firmar esta tesis doctoral titulada " EXPOSICIÓN A COCAÍNA DURANTE LA GESTACIÓN: EFECTOS SOBRE LA CONDUCTA MATERNA Y CONSECUENCIAS PARA LA DESCENDENCIA EN LA ACTIVIDAD MOTORA, LA EMOCIÓN, COGNICIÓN Y PREDISPOSICIÓN AL CONSUMO DE COCAÍNA", que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones. Así mismo, el trabajo reúne los requisitos de contenido, teóricos y metodológicos para ser admitido a trámite, a su lectura y defensa pública, con el fin de obtener el Título de Doctor, y por lo tanto AUTORIZAMOS la presentación de la referida Tesis para su defensa.

La Laguna a 21 de mayo de 2015.

La Doctoranda:


María del Pilar Santacruz Ortega

Los Directores:



Dr. Juan Manuel Bethencourt Pérez

Dra. Rosario J. Marrero Quevedo



A la memoria de Roberto

Agradecimientos

En primer lugar deseo expresar mi más sentido agradecimiento a los doctores Juan Manuel Bethencourt Pérez y Rosario J. Marrero Quevedo por su valiosa dirección, dedicación, rigor y apoyo que me brindaron durante la culminación del presente trabajo.

Al Doctor Wenceslao Peñate Castro le agradezco su disponibilidad, paciencia y conocimiento con que constantemente me apoyó y motivó durante todo este proceso.

Al Dr Carlos Vargas Ordóñez, le agradezco por ser tan incondicional, generoso y sabio. Ha sido mi fuente de enseñanza en lo profesional y en lo humano.

A mi madre, hermana y mi familia, que sin su cariño y apoyo no hubiera sido posible la realización del presente trabajo.

Gracias a mis amigos (as) por todo el afecto que me dieron y me dan, por estar siempre ahí para apoyarme, por su comprensión y solidaridad.

Al director del laboratorio de psicología y su equipo de trabajo, por toda la colaboración brindada para la realización de la presente investigación

A la Universidad Católica de Colombia por hacer posible la realización del doctorado

Y a todos los que colaboraron de una u otra forma para la realización de la tesis.

A todos, mi mayor reconocimiento y gratitud

ÍNDICE

Resumen.....	1
--------------	---

TRATAMIENTO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN.....	7
1. Preámbulo.....	7
2. Antecedentes Históricos de la Cocaína	10
3. Epidemiología de la cocaína.....	12
4. Cocaína: farmacocinética y farmacodinamia.....	16
5. Alteraciones en el desarrollo por la exposición prenatal a cocaína.....	20
6. Conducta materna.....	29
7. Conducta emocional en los hijos de madres adictas.....	38
8. Propensión a la Depresión: actividad motora o habilidades de afrontamiento del estrés.....	46
9. Aprendizaje espacial inicial y aprendizaje reversivo.....	55
10. Consumo de drogas.....	66
11. Planteamiento del problema.....	73

TRATAMIENTO EMPÍRICO

1. EXPERIMENTO I. Exposición a cocaína durante la gestación sobre la conducta materna postparto en ratones: estudio dosis-efecto.....	83
1.1 Planteamiento y objetivos.....	83
1.2 Método.....	89
1.3 Resultados.....	95
1.4 Discusión.....	111
2. EXPERIMENTO II. Efectos de la exposición prenatal a cocaína sobre la actividad cognitiva-conductual-emocional-afectiva de la vida adulta: estudio dosis-efecto.....	116
2.1 Planteamiento y objetivos.....	116
2.2 Método.....	124
2.3 Resultados.....	132
2.4 Discusión.....	230
3. DISCUSIÓN GENERAL.....	247
4. CONCLUSIONES.....	251
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	253

Índice de Tablas

Tabla 1. Prevalencia anual de cocaína en personas de 15 a 64 años (UNDOC, 2012; 2011, 2010, 2006, 2000).....	12
Tabla 2. Principales reacciones tóxicas del consumo crónico de cocaína en diferentes sistemas del organismo	19
Tabla 3. Alteraciones en el desarrollo relacionadas con la Exposición Prenatal a Cocaína en diferentes estadios del desarrollo.....	26
Tabla 4. Síntomas de los estados depresivos en los humanos, signos conductuales en animales, pruebas preclínicas.....	49
Tabla 5. Investigaciones de la relación Exposición Prenatal a Cocaína y sensibilización locomotora.....	69
Tabla 1.3.1.1 Media y el ESM del número de hijos, así como el peso en gramos, en los tres grupos de ratones hembra.....	95
Tabla 1.3.2.1. Media y ESM de la frecuencia de la estimulación urogenital, acarreo a las crías y husmeo corporal, del total de los grupos de estudio en las 20 observaciones realizadas.....	98
Tabla 1.3.2.2 MANOVA de medidas repetidas de las trece pautas conductuales que constituyen la conducta materna posparto.....	98
Tabla 1.3.2.3 Media \pm ESM de las conductas proximales: amamantamiento.....	99
Tabla 1.3.2.4 Media \pm ESM de las conductas proximales: arreglo del nido.....	100
Tabla 1.3.2.5 Media \pm ESM de las conductas proximales: aseo a las crías.....	100
Tabla 1.3.2.6 Media \pm ESM de las conductas proximales: calor a las crías.....	101
Tabla 1.3.2.7 Media \pm ESM de las conductas motoras: escalar.....	101

Tabla 1.3.2.8 Media \pm ESM de las conductas motoras: erguidas.....	102
Tabla 1.3.2.9 Media \pm ESM de las conductas motoras: locomoción.....	102
Tabla 1.3.2.10 Media \pm ESM de las conductas motoras: autoaseo.....	103
Tabla 1.3.2.11 Media \pm ESM de las conductas motoras: husmeo ambiental.....	103
Tabla 1.3.2.12 Media \pm ESM de las conductas de autoautomantenimiento: Comer.....	104
Tabla 1.3.2.13 Media \pm ESM de las conductas de autoautomantenimiento: beber.....	104
Tabla 1.3.2.14 Media \pm ESM de las conductas de autoautomantenimiento: descansar....	105
Tabla 1.3.2.15 Media \pm ESM de las conductas de autoautomantenimiento: dormir.....	105
Tabla 1.3.2.16 MANOVA de medidas repetidas de las trece pautas de la conducta materna, en las cuatro agrupaciones	106
Tabla 2.2.2. Número de ratones utilizados para cada evaluación de comportamientos emocionales y cognitivos.....	125
Tabla 2.3.1 MANOVA obtenido de la prueba tablero de agujeros.	133
Tabla 2.3.1.1.1 MANOVA de medidas repetidas para las erguidas.....	135
Tabla 2.3.1.1.2 Comparaciones del número de erguidas en los machos.....	136
Tabla 2.3.1.1.3 Comparaciones de las erguidas en las hembras.....	136
Tabla 2.3.1.1.4 Comparaciones de las erguidas en las hembras en la 5ª y 7ª semana.....	138
Tabla 2.3.1.1.5. Media \pm ESM de las erguidas en las hembras en la 5ª y 7ª semana.....	139
Tabla 2.3.1.2 Media \pm ESM de las hembras y machos en la locomoción central, en la 5ª y 7ª semanas de edad.	140
Tabla 2.3.1.2.1 MANOVA de la locomoción central en los diferentes grupos.....	140
Tabla 2.3.1.3. Media \pm ESM de la locomoción periférica de las hembras y los machos en la 5ª y 7ª semana de edad.	141

Tabla 2.3.1.3.1 MANOVA de la Locomoción Periférica entre los grupos de estudio.....	141
Tabla 2.3.1.3.2 Comparaciones en la locomoción periférica de las hembras.....	143
Tabla 2.3.1.3.3 Comparaciones de la Locomoción Periférica entre los machos.....	143
Tabla 2.3.1.4 Media \pm ESM de las excretas de los grupos en la 5ª y 7ª semana.....	144
Tabla 2.3.1.4.1. MANOVA de las excretas	145
Tabla 2.3.1.5. Media \pm ESM de las hembras y los machos de los grupos en la 5ª y 7ª semana.....	146
Tabla 2.3.1.5.1 MANOVA del autoaseo.	146
Tabla 2.3.1.5.2 Comparaciones del autoaseo	148
Tabla 2.3.1.6. Media y error estándar del tiempo en los agujeros de las hembras y los machos de los grupos.	149
Tabla 2.3.1.6.1 MANOVA del tiempo en agujeros.	149
Tabla 2.3.1.6.2 Comparaciones del tiempo en agujeros en las hembras.....	150
Tabla 2.3.1.6.3 Comparaciones del tiempo en los agujeros en las hembras de los s grupos del estudio en las dos edades evaluadas	151
Tabla 2.3.1.6.4 Resultados del tiempo en los agujeros de los machos del presente estudio.....	152
Tabla 2.3.1.7 Media \pm ESM de las entradas a los agujeros de los grupos, en la 5ª y 7ª semana.	152
Tabla 2.3.1.7.1 MANOVA de las entradas a los agujeros.....	153
Tabla 2.3.1.7.2 Comparaciones de las entradas a los agujeros de las hembras.....	153
Tabla 2.3.1.7.3 Comparaciones de las entradas a los agujeros de los machos.....	154

Tabla 2.3.1.7.4 Comparaciones de las entradas a los agujeros de las hembras en la 5ª y 7ª semana.....	155
Tabla 2.3.1.7.5 Comparaciones de las entradas a los agujeros en la 5ª y 7ª semana.....	156
Tabla 2.3.2 MANOVA de los índices del Laberinto en cruz.	157
Tabla 2.3.2.1 Comparaciones entre las dos observaciones de los diferentes índices del laberinto en cruz.....	158
Tabla 2.3.2.2. Media \pm ESM de las entradas a los brazos cerrados en las hembras y los machos de los grupos en la 5ª y 7ª semana.....	158
Tabla 2.3.2.2.1 Comparaciones de las entradas a los brazos cerrados en la 5ª y 7ª semana de edad.	159
Tabla 2.3.2.3. Media \pm ESM de las entradas a los brazos abiertos de las hembras y los machos de los grupos en la 5ª y 7ª semana de edad.	159
Tabla 2.3.2.3.1 MANOVA de las entradas a los brazos abiertos en la 5ª y 7ª semana de edad.	160
Tabla 2.3.2.4. Media \pm ESM de l Tiempo en brazos Abiertos en las hembras y los machos de los grupos en la 5ª y 7ª semana.	160
Tabla 2.3.2.4.1. Comparaciones del tiempo en los brazos abiertos en las dos evaluaciones.....	161
Tabla 2.3.2.5 M \pm ESM del tiempo en los brazos cerrados en las dos evaluaciones.....	162
Tabla 2.3.2.5.1 Comparaciones del Tiempo en los brazos cerrados en las dos evaluaciones.....	162
Tabla 2.3.2.5.2 Comparaciones del tiempo en los brazos cerrados de las hembras y los machos en la 5ª semana de edad.	164

Tabla 2.3.2.6 $M \pm ESM$ del tiempo en los brazos abiertos en las dos evaluaciones.....	165
Tabla 2.3.2.6.1 Comparaciones del porcentaje del tiempo en los brazos abiertos en las dos evaluaciones.....	165
Tabla 2.3.2.6.2 Comparaciones del porcentaje del tiempo en los brazos abiertos en las hembras y en los machos en la 5 ^a semana de edad	167
Tabla 2.3.3. MANOVA de medidas repetidas en los diferentes índices observados en el test de suspensión de la cola.....	168
Tabla 2.3.3.1 Media \pm ESM del tiempo de inmovilidad, en los distintos grupos y en las observaciones realizadas a la 5 ^a y 7 ^a semana de edad.	169
Tabla 2.3.3.1.1 MANOVA del tiempo de inmovilidad.....	169
Tabla 2.3.3.1.2 Comparaciones de tiempo de inmovilidad, a la 5 ^a y 7 ^a semana de edad...	170
Tabla 2.3.3.2. Media \pm ESM de la amplitud de movimientos en los grupos.....	172
Tabla 2.3.3.2.1. MANOVA de la amplitud total de movimientos.....	172
Tabla 2.3.3.2.2 Comparaciones en la 5 ^a y la 7 ^a semana de edad en la amplitud de movimientos.	173
Tabla 2.3.3.2.3 Comparaciones en las hembras y los machos en la amplitud de movimientos.	175
Tabla 2.3.3.3 Media \pm ESM de la amplitud promedio, en los grupos y las dos edades evaluadas.	177
Tabla 2.3.3.3.1 MANOVA de la amplitud promedio.	177
Tabla 2.3.3.3.2. Comparaciones de la amplitud promedio de las hembras.....	178
Tabla 2.3.3.3.3. Comparaciones de la amplitud promedio de los machos de los grupos de estudio.	179

Tabla 2.3.3.4 Media \pm ESM de la frecuencia de movimientos en las hembras y los machos de los grupos en la 5ª y 7ª semana.....	180
Tabla 2.3.3.4.1 MANOVA de medidas repetidas de la frecuencia de movimientos.....	181
Tabla 2.3.3.4.2. MANOVA de medidas repetidas de la frecuencia de movimientos en las dos semanas.	182
Tabla 2.3.3.4.3. Comparaciones de la frecuencia de movimientos de las hembras.....	183
Tabla 2.3.3.4.4. Resultados del MANOVA de medidas repetidas, factores e interacciones; valor F. significación y comparaciones post hoc de la frecuencia de movimientos en los machos.	184
Tabla 2.3.3.4.5. MANOVA de medidas repetidas de la Frecuencia de Movimientos en la 5ª y 7ª semana.	185
Tabla 2.3.3.5. Media \pm ESM de la velocidad de las hembras y los machos de los grupos en la 5ª y 7ª semana.	187
Tabla 2.3.3.5.1.MANOVA de medidas repetidas de la Velocidad.....	187
Tabla 2.3.3.5.2 Comparaciones de la Velocidad en la 5ª y 7ª semana.	189
Tabla 2.3.4 MANOVA de medidas reptidas del aprendizaje espacial en el laberinto de Barnes.	191
Tabla 2.3.4.1 MANOVA de la latencia a los agujeros.	192
Tabla 2.3.4.1.2. Comparaciones de la Latencia de agujeros en la 5ª y 7ª semana.....	193
Tabla 2.4.2 MANOVA de medidas repetidas de la Latencia de Escape.....	195
Tabla 2.3.4.3 Comparaciones de la locomoción, factores, valor de F, grados de libertad y significación.	197
Tabla 2.3.4.4 MANOVA de medidas repetidas de la Velocidad.....	199
Tabla 2.3.4.4.1 Comparaciones de la velocidad en las 5ª y 7ª semana.....	200

Tabla 2.3.4.5 MANOVA de medidas repetidas de los Errores.....	203
Tabla 2.3.4.5.1 Comparaciones de los errores en la 5ª y 7ª semana.....	204
Tabla 2.3.4.6. MANOVA de las Excretas.	206
Tabla 2.3.5 MANOVA de aprendizaje Reversivo en el laberinto de Barnes.....	206
Tabla 2.3.5.1 Comparaciones de la Latencia a los Agujeros en el Aprendizaje Reversivo en el laberinto de Barnes.	207
Tabla 2.3.5.1.2 Media \pm ESM de la Latencia a los agujeros en Aprendizaje Reversivo..	208
Tabla 2.3.5.2 Comparaciones de la Latencia de escape en el aprendizaje reversivo en el laberinto de Barnes.....	208
Tabla 2.3.5.2.2 Comparación polinómica de la latencia de escape.....	209
Tabla 2.3.5.2.3 Media \pm ESM de la Latencia de Escape en el aprendizaje reversivo en el laberinto de Barnes.	210
Tabla 2.3.5.3 Comparaciones de la Locomoción total en el aprendizaje reversivo.....	210
Tabla 2.3.5.3.2 Contraste polinómico de la Locomoción Total en el Aprendizaje Reversivo.....	211
Tabla 2.3.5.3.3 Media \pm ESM de la locomoción total en el aprendizaje reversivo.....	212
Tabla 2.3.5.4. Comparaciones de la Velocidad en el Aprendizaje Reversivo.....	212
Tabla 2.3.5.4.1 Media \pm ESM de la Velocidad en el Aprendizaje Reversivo.....	213
Tabla 2.3.5.5 Comparaciones de los Errores y de las excretas en el aprendizaje reversivo del laberinto de Barnes	214
Tabla 2.3.5.5.1 M \pm ESM de los Errores y Excretas en el aprendizaje reversivo del laberinto de Barnes.....	214
Tabla 2.3.5.6.1 Comparaciones de la Locomoción cuadrante A del aprendizaje reversivo	215

Tabla 2.3.5.6.2. Contraste polinómico de la Locomoción en el cuadrante A del aprendizaje reversivo.....	216
Tabla 2.3.5.6.3. Matriz de correlación de Pearson, r y significación entre la locomoción y la locomoción del cuadrante A en las dos observaciones realizadas a la 5ª y 7ª semana de edad	217
Tabla 2.3.5.6.4. ANOVA de la Locomoción en el cuadrante A.....	218
Tabla 2.3.5.6.5. Tabla de ANCOVA con las pruebas de los efectos intersujetos de la locomoción en el Cuadrante A, con la Locomoción Total como covariable.....	218
Tabla 2.3.5.6.6 Media observada y corregida por el ANCOVA de la locomoción cuadrante A total	219
Tabla 2.3.5.6.7 Media \pm ESM de la locomoción en el cuadrante A evaluado en el laberinto de Barnes.	219
Tabla 2.3.6. Proporción de cocaína en los 14 días observados	220
Tabla 2.3.6.1 Comparaciones de consumo en las hembras y los machos.....	221
Tabla 2.3.6.2. Comparaciones entre la línea base, 4 días iniciales y las observaciones de los días 5 al 14.	224
Tabla 2.3.6.3. Comparaciones de autoconsumo por medio del ANOVA.....	227
Tabla 2.3.6.4. Comparaciones de autoconsumo por medio del ANCOVA, donde la covariable fue la media de los días 1-4.....	227
Tabla 2.3.6.5 Resultados post hoc de las diferencias entre los grupos de EPC.....	227
Tabla 2.3.6.6. Contraste polinómico de la Media Proporción 5-14.....	229

Índice de Figuras

Figura 1.2.3. Etograma de conducta materna, donde se incluyen 16 pautas conductuales en las columnas.	93
Figura 1.3.1.1 Medias \pm ESM del peso materno de los tres grupos antes y después del parto.	96
Figura 1.3.1.2 Media \pm ESM de la ganancia del peso materno en gramos, durante los días de ACC (0, 25 y 50mg/kg/día).	97
Figura 1.3.2.1 Media \pm ESM de la frecuencia de amamantamiento en los 20 días agrupados en 4.	107
Figura 1.3.2.2 Media \pm ESM de la frecuencia del arreglo nido en cuatro agrupaciones.....	108
Figura 1.3.2.3 Media \pm ESM de la frecuencia de husmeo ambiental en 4 observaciones agrupadas.	109
Figura 1.3.2.4 Media \pm ESM de la frecuencia del autoaseo en los 20 días agrupados en cuatro.	110
Figura 1.3.2.5 Media \pm ESM del descanso en las cuatro agrupaciones.....	111
Figura 2.3.1.1.1 Media \pm ESM de la frecuencia de erguidas en los tres grupos...	135
Figura 2.3.1.1.2 Media \pm ESM de las erguidas en las hembras.	137
Figura 2.3.1.1.3 Media \pm ESM del número de erguidas en las hembras y los machos de los diferentes grupos.....	137
Figura 2.3.1.1.4. Media \pm ESM de las erguidas de las hembras de los tres grupos de EPC, en la 5 ^a y 7 ^a semana de edad.	139
Figura 2.3.1.3.1. Media \pm ESM de la Locomoción Periférica de los tres grupos...	142

Figura 2.3.1.3.2 Media \pm ESM de la locomoción periférica de las hembras y los machos en los grupos.	144
Figura 2.3.1.4.1 Media \pm ESM de las excretas en los tres grupos.	145
Figura 2.3.1.5.1 Media \pm ESM del autoaseo en los diferentes grupos del estudio.....	147
Figura 2.3.1.5.2. Media \pm ESM del autoaseo en los tres grupos en la 5ª y a la 7ª semana de edad.	148
Figura 2.3.1.6.1. Media \pm ESM del tiempo de agujeros en los las hembras y los machos.	150
Figura 2.3.1.6.2. Media \pm ESM del tiempo en los agujeros en las hembras, en las dos edades	151
Figura 2.3.1.7.1 Media \pm ESM de las entradas a los agujeros de las hembras y los machos de los diferentes grupos.	154
Figura 2.3.1.7.2 Media \pm ESM de las entradas a los agujeros en las hembras en la 5ª y 7ª semanas.	156
Figura 2.3.2.4.1 Media \pm ESM del tiempo en brazos abiertos en los tres grupos, en las observaciones de la 5ª y 7ª semana de edad.	161
Figura 2.3.2.5.1. Media \pm ESM del tiempo en brazos cerrados en la 5ª y 7ª semana de edad.	163
Figura 2.3.2.5.2 Media \pm ESM del tiempo en los brazos cerrados de los machos en la 1ª observación.	164
Figura 2.3.2.6.1. Media \pm ESM del porcentaje del tiempo en los brazos abiertos en la primera y en la segunda observación.....	166

Figura 2.3.2.6.2 Media \pm ESM del porcentaje del tiempo en los brazos abiertos en los machos en la evaluación realizada en la adolescencia.....	167
Figura 2.3.3.1.1. Media y error estándar del tiempo de inmovilidad en los grupos.	170
Figura 2.3.3.1.2. Media \pm ESM del tiempo de inmovilidad.....	171
Figura 2.3.3.2.1. Media \pm ESM de la amplitud de movimientos de los tres grupos	173
Figura 2.3.3.2.2. Media \pm ESM de la amplitud de movimientos de los tres grupos, en las dos edades.....	174
Figura 2.3.3.2.3. Media \pm ESM de la amplitud de movimientos de las hembras y los machos en los grupos	176
Figura 2.3.3.3.1 Media \pm ESM de la amplitud promedio de movimientos en los tres grupos	178
Figura 2.3.3.3.2. Media \pm ESM de la amplitud promedio de movimientos de las hembras	179
Figura 2.3.3.3.3. Media \pm ESM amplitud promedio de movimientos de machos de tres grupos	180
Figura 2.3.3.4.1 Media \pm ESM de la frecuencia de movimientos en los tres grupos del estudio	181
Figura 2.3.3.4.2. Media \pm ESM de la frecuencia de movimientos en las observaciones realizadas a las 5 y 7 semanas de vida	183
Figura 2.3.3.4.3. Media \pm ESM de la frecuencia de movimientos de las hembras.....	184
Figura 2.3.3.4.4. Media \pm ESM de la frecuencia de movimientos de los machos...	185
Figura 2.3.3.4.5. Media \pm ESM de la frecuencia de movimientos en las hembras en las dos edades.	186

Figura 2.3.3.5.1. Media \pm ESM de la velocidad de los sujetos de los tres grupos...	188
Figura 2.3.3.5.2 Media \pm ESM de la velocidad de los sujetos del presente estudio en las dos edades.	190
Figura 2.3.4.1.1 Media \pm ESM de la latencia a los agujeros de los tres grupos a través de los siete ensayos.	192
Figura 2.3.4.1.2 Media \pm ESM de la latencia a los agujeros en el aprendizaje espacial inicial.	193
Figura 2.3.4.1.3 Media \pm ESM de la latencia en los agujeros en la 5ª semana en los siete ensayos.	194
Figura 2.3.4.2.1 Media \pm ESM de la latencia de escape en los grupos.....	195
Figura 2.3.4.2.2 Media \pm ESM de la latencia de escape, durante los siete ensayos de los tres grupos.	196
Figura 2.3.4.3.1 Media \pm ESM de la locomoción en los diferentes grupos del estudio.	198
Figura 2.3.4.3.2 Media \pm ESM de la locomoción en los 7 ensayos realizados por los diferentes grupos.	198
Figura 2.3.4.4.1. Media \pm ESM de la velocidad en los grupos experimentales y el control.	199
Figura 2.3.4.4.2. Media \pm ESM de la velocidad de los sujetos de los diferentes grupos del estudio en los siete ensayos consecutivos, a las 5ª y 7ª semana de vida.....	200
Figura 2.3.4.4.3. Media \pm ESM de la velocidad en las dos evaluaciones a la 5ª y 7ª semanas de edad en los diferentes grupos.	201

Figura 2.3.4.4.4 Media \pm ESM velocidad de los sujetos de los diferentes grupos en los siete ensayos a la 5 ^a y 7 ^a semana de edad.....	202
Figura 2.3.4.5.1 Media \pm ESM de los errores de los grupos.....	204
Figura 2.3.4.5.2 Errores en los diferentes grupos del estudio en las dos edades evaluadas.	205
Figura 2.3.5.2.1 Media \pm ESM de la latencia de escape en el aprendizaje reversivo en el laberinto de Barnes.	209
Figura 2.3.5.3.1 Locomoción en el aprendizaje reversivo evaluado en el laberinto de Barnes.	210
Figura 2.3.5.4.1 Media \pm SEM de la velocidad en el aprendizaje reversivo evaluado en el laberinto de Barnes.	213
Figura 2.3.5.6.1 Locomoción cuadrante A en el aprendizaje reversivo evaluado en el laberinto de Barnes.	216
Figura 2.3.6.1. Proporción de cocaína consumida por los diferentes grupos.....	220
Figura 2.3.6.3. Proporción de cocaína consumida por las hembras de los grupos en los 14 días.	222
Figura 2.3.6.4 Proporción de consumo de cocaína por los machos de los diferentes grupos.	223
Figura 2.3.6.5. Proporción de cocaína consumido por los machos de los diferentes EPCs durante los 14 días consecutivos	223
Figura 2.3.6.6 Proporción de consumo de cocaína en los diferentes días por los grupos.	225
Figura 2.3.6.7 Proporción de cocaína consumida por las hembras y los machos de los diferentes grupos.	225

Figura 2.3.6.8 Proporción de cocaína consumido grupo y agrupaciones, la primera agrupación es de los días 1-4 y la segunda 5-14.....	226
Figura 2.3.6.9 Preferencia de consumo de cocaína en los tres EPCs con la agrupación de la línea base y los días 1-14.	228
Figura 2.3.6.10 Preferencia de consumo de cocaína en los tres EPCs con la agrupación de la línea base y los días 1-14.....	229

Resumen

La presente tesis doctoral tuvo como objetivo estudiar en ratones, los efectos de la cocaína (0, 25 o 50 mg/kg/día) administrada durante la gestación (G8-G21), sobre la conducta materna posparto. Y estudiar los efectos motores, cognitivos, emocionales, afectivos y la predisposición al consumo de cocaína, tras la exposición prenatal a cocaína (0, 25 o 50 mg/kg/día), en ratones hembras y machos adolescentes y adultos jóvenes.

El primer estudio se efectuó en 21 ratones hembras gestantes CD1 que fueron asignadas a tres condiciones experimentales: un grupo control al que no se le administró cocaína, un grupo al que se le administró cocaína 25 mg/kg/día y al otro grupo 50 mg/kg/día desde el día 8 al 21 de gestación (G8-G21). La conducta materna fue registrada individualmente durante los 20 días del posparto mediante un etograma, donde se anotaba la frecuencia de presentación de diferentes pautas conductuales cada 5 segundos, para un total de quince minutos diarios.

En el segundo experimento se evaluó en los hijos de estas madres (hembras y machos) en la etapa de adolescencia y adultez temprana (5^a y 7^a semanas de edad, respectivamente) los efectos de la Exposición Prenatal a Cocaína (0, 25 o 50 mg/kg/día) en las conductas motoras (afectiva-depresión), emocionales (ansiedad), cognitivas y la predisposición al consumo de cocaína mediante las pruebas: a) test de suspensión de la cola para las conductas motoras o habilidades de afrontamiento del estrés(depresión); b) tablero de agujeros y laberinto en cruz para la emoción-ansiedad mediante la actividad exploratoria; c) laberinto de Barnes para el aprendizaje espacial inicial y el aprendizaje reversivo; y d) la predisposición al consumo de cocaína con la prueba de “elección libre

de dos botellas”. Esta última se evaluó a partir de la 7^a semana de edad durante 14 días consecutivos. Los datos se analizaron a través del MANOVA de medidas repetidas con un valor α de 0.05.

En el primer experimento no se encontraron efectos de la cocaína en la conducta materna en ninguno de los índices proximales, de actividad motora y de mantenimiento, los que se evaluaron desde el parto hasta el destete.

En el segundo experimento se encontró que la Exposición Prenatal a Cocaína (EPC) alteró de forma dosis-relacionada: la Actividad Motora-Afectiva (depresión). La EPC 50mg/kg/día trastornó la actividad motora-afectiva, ya que los sujetos quienes fueron sometidos a este tratamiento mostraron débiles pero persistentes respuestas motoras, propias de falta de flexibilidad cognitiva y los tratados con la EPC 25mg/kg/día exhibieron mayor inmovilidad, lo que indica una fuerte tendencia a la depresión. De tal forma que la EPC alteró la actividad motora-afectiva con una inadecuada respuesta al estrés.

En la Conducta Emocional, los sujetos sometidos a EPC 50mg/kg/día exhibieron mayor ansiedad y temor, en cambio los tratados con EPC 25mg/kg/día exploraron más mostrando mayores conductas de alto riesgo, características de la impulsividad.

El Aprendizaje Espacial inicial se potenció por la EPC 25mg/kg/día, en cambio la EPC 50 mg/kg/día lo deterioró y, en el Aprendizaje Reversivo se encontró detrimento dosis-relacionado, lo que implica mayor trastorno de la flexibilidad comportamental e impulsividad en los tratados con la dosis mayor.

Finalmente, se encontró mayor predisposición al consumo de cocaína como resultado de la EPC 25 y 50mg/kg/día. Se concluye que puesto que no aparecen efectos en la conducta materna, se puede inferir con mayor probabilidad que las alteraciones

encontradas en la descendencia de estas madres, se debieron principalmente a los efectos de la administración in útero de cocaína.

Así, la Exposición Prenatal a Cocaína perturbó significativamente el desarrollo originando fuertes deficiencias conductuales que permanecen a largo plazo y se hacen evidentes en la adolescencia y la adultez temprana.

TRATAMIENTO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

1. Preámbulo

A partir de la llegada de la cocaína a los países occidentales en el siglo XIX, su consumo se ha mantenido en el mundo, principalmente en América, Europa y Oceanía.

El consumo de cocaína ha sido predominantemente masculino, aunque en las últimas décadas hemos asistido al constante aumento de consumo de esta droga por parte de las mujeres, en los rangos de edad fértil (UNODC, 2014). El mayor consumo se da entre los 12 a 25 años, en estas edades las tradicionales diferencias de consumo entre mujeres y hombres están desapareciendo, incluso entre los adolescentes de 12 a 17 años, el consumo de esta droga ocupa niveles similares entre los sexos (SAMHSA, 2013; UNODC, 2014).

El abuso de cocaína por mujeres en edad fértil, al ser un estimulante que aumenta el deseo sexual incrementa las probabilidades de embarazo y por lo tanto de niños expuestos a esta sustancia durante la gestación. La exposición *in útero* a cocaína se ha relacionado con numerosos efectos negativos sobre el neurodesarrollo de los infantes, convirtiéndose en un grave problema de salud (Ackerman, Riggins, y Black, 2010; Bennett, Bendersky y Lewis, 2007; Chaplin et al., 2014; Lester et al., 2012).

Estas consecuencias se basan en que la cocaína inhibe la recaptación de dopamina (DA), noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) y estos neurotransmisores tienen un papel fundamental en la señalización entre cadenas neuronales encargadas del desarrollo prenatal. De modo que las alteraciones en estos sistemas, principalmente en el de la dopamina, explican las diferentes malformaciones neuroconductuales asociadas al

consumo materno de cocaína durante el desarrollo embrionario–fetal (Harvey, 2004; Lambert y Bauer, 2012).

La exposición prenatal a cocaína afecta el dominio cognoscitivo, el emocional, el afectivo y el comportamental, lo que compromete seriamente el desarrollo de los infantes y su posterior adaptación.

Sin embargo, no se puede establecer una relación causal de estas alteraciones con la exposición prenatal a cocaína, por la coexistencia de numerosos factores de riesgo asociados a una madre adicta, con los que interactúan los efectos biológicos de la droga. Estos son la poliadicción, la desnutrición y el mal estado de salud materno; los incluidos en el ambiente caracterizado por la pobreza y la violencia en que el infante se desarrolla, además de los estilos de crianza inadecuados. La confluencia de todos estos factores de riesgo, potencian los efectos teratogénicos de la cocaína e impiden establecer una relación causal entre esta droga y su impacto en el desarrollo del bebé (Ackerman, Riggins, y Black, 2010; Harvey, 2004; Kim y Krall, 2006; Linares et al., 2006).

Para poder aclarar el efecto teratogénico de la cocaína, una alternativa viable es la realización de estudios sobre los efectos de esta sustancia en gestación mediante modelos animales. La modelación del comportamiento humano utilizando animales ha sido de vital importancia, porque facilitan un mayor control de variables y permiten estudiar con mayor precisión la influencia directa de todos estos factores. Además, estos permiten la aplicación de técnicas de análisis que no pueden emplearse con seres humanos por razones éticas

Basados en la similitud psicobiológica que se comparten entre los humanos y los roedores, en este trabajo se analizan los efectos de la cocaína en ratones considerando en primer lugar el efecto de la cocaína en la conducta materna y en segundo lugar, en los hijos de estas madres se evaluaron las consecuencias de la exposición prenatal de

cocaína (EPC), en la conducta afectiva, emocional y cognoscitiva en ratones hembras y machos, tanto en la adolescencia como en la adultez temprana, con el objetivo de analizar la permanencia de estos efectos, o los efectos latentes que se manifiestan más tardíamente.

2. Antecedentes históricos de la cocaína

La cocaína es un alcaloide derivado de las hojas de coca (*Erythroxilium coca*), un arbusto originario de la zona tropical de los Andes, su nombre proviene del quechua “Kuka”. El uso de la coca se remonta a más de 5.000 años A.C. por habitantes de regiones que actualmente se llaman Argentina, Chile, Perú, Bolivia, Ecuador y Colombia, quienes masticaban las hojas de coca por sus acciones estimulantes (Treadwell y Robinson, 2007). Se consideraba una planta sagrada, que regalaba “el don de la palabra”; por lo que la usaban exclusivamente los sacerdotes y la nobleza. Cuando llegaron los españoles a América del Sur, la utilizaron para pagar salarios y además cobraban impuesto a los cultivadores. A finales del Siglo XVI se utilizó en España como afrodisíaca, aunque su uso fue muy restringido (Bowman y Rand, 1984).

En 1860 Niemann, químico alemán, sintetizó la cocaína extraída de las hojas de coca. A finales de este siglo, esta droga se populariza en Europa con el vino “Mariani” y en EUA con el “vino cocoa”, ambos se realizan con las hojas de coca (Bowman y Rand, 1984). El consumo de la cocaína se incrementó entre la nobleza, el clero y los científicos, además en 1884, el artículo de Sigmund Freud promovió fuertemente su uso ya que la recomendaba para el asma, el agotamiento, como afrodisíaco, como anestésico local y además para innumerables actividades recreativas (Treadwell y Robinson, 2007).

En 1886, el estadounidense Pemberton (químico-farmacéutico) desarrolló la “Coca-Cola”. En 1909, el gobierno Federal obligó a “The Coca-Cola Company” a retirar la cocaína de la fórmula de este refresco (aproximadamente 60 mg de cocaína por botella de 330 ml).

En 1912 la cocaína, se declaró ilegal en Europa (Convención de la Haya, ratificada en el tratado de Versalles en 1919). En 1914 en EUA mediante la “Harrison Narcotic Act”, sólo se podía usar con fines terapéuticos o para investigación, porque el abuso de cocaína ya en este tiempo se consideraba como un problema de salud pública.

Sin embargo, tras la ilegalización lejos de reducirse el consumo con fines recreativos se incrementó, en especial entre aristócratas, burgueses, bohemios y gente del espectáculo y a partir de los años 20 se popularizó entre las prostitutas. Desde los años 50 hasta los 70 se promulgaron numerosas leyes contra el consumo y el tráfico de drogas como la cocaína, la marihuana y la heroína: en 1950 la “ley de Boggs”, en 1956 la “ley para el control de narcóticos, el contrabando y tráfico de drogas”, en 1961, la “Convención única de estupefacientes” (con su anexo en 1971, “El convenio sobre sustancias psicotropicas de Viena”) y la “Convencion de las Naciones Unidas contra el trafico ilícito de estupefacientes” (Rubio, López-Trabada, Pascual y López-Muñoz, 2007).

A pesar de los esfuerzos de los gobiernos por la penalización de la droga, en los años 70 vuelve la popularidad de la cocaína entre las estrellas del Rock y las personas de élite, lo que se refleja en el incremento del precio de esta sustancia, 10 veces más de los años 60 a los 70 (Rubio et al., 2007).

En 1980 se introduce la pasta base de cocaína, que por su bajo costo se extiende por todos los estratos socio-económicos (Treadwell y Robinson, 2007) originando la llamada “epidemia de la cocaína”, la cual alcanza su punto álgido en el período comprendido entre 1984-1990. Desde entonces, el consumo de esta droga se observa en diferentes continentes, como en América del Norte y del Sur, Europa occidental y del este y Oceanía (UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime, 2014).

3. Epidemiología de la cocaína

En los últimos 20 años el abuso de cocaína está predominantemente concentrado en tres continentes América, Europa y Oceanía. El mayor consumo problemático se encuentra en Norteamérica principalmente en Estados Unidos de América (EUA), le sigue Europa Central y del Este y Oceanía (UNODC, 2014).

En la siguiente tabla se resume el consumo de cocaína desde 1996 hasta el 2010, para dar una idea general acerca del incremento de la prevalencia anual por regiones.

Tabla 1. Prevalencia anual de cocaína en personas de 15 a 64 años (UNDOC, 2012; 2011, 2010, 2006, 2000).

	Datos de 1996-99		Datos de 2010	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
América	10.100.000	1.65 %	7.150.000	0.87 %
Norte América	7.000.000	2.20 %	5.000.000	1.60 %
Centroamérica			130.000	0.50 %
Caribe Americano			180.000	0.70 %
Sur América	3.100.000	1.10 %	1.840.000	0.70 %
Europa	2.300.000	0.37 %	4.640.000	0.75 %
Europa occidental y central	2.200.000	0.70 %	4.160.000	1.30 %
Europa del este y sureste	100.000	0.04 %	480.000	0.20 %
Asia			490.000	0.03 %
Este y sur este de Asia			420.000	0.03 %
Medio Oriente			70.000	0.03 %
Oceanía	200.000	0.90 %	370.000	1.50 %
África	1.300.000	0.30 %	2.200.000	0.50 %
Sur África			630.000	0.80 %
África occidental y central	1.300.000	0.30%	1.530.000	0.70 %
África del norte			40.000	0.03 %
Global	13.900.000	0.77 %	14.480.000	0.537 %

En el 2010, el consumo de esta droga se extendió por diversas regiones del mundo; en América se amplió a Centro y Sur América, en Asia al Este, Sureste y Medio Oriente, en África por Norte y el Sur. Y en las regiones donde ya existía consumo de esta droga, durante este tiempo se aumentó considerablemente. La cocaína, en este año ocupó el 3^a lugar dentro de las drogas ilícitas de mayor consumo, después de la marihuana y la heroína, con una prevalencia de uso de 0.3% entre personas de 15 a 64 años (UNODC, 2012).

La prevalencia anual de la cocaína había permanecido relativamente estable desde el 2006, sin embargo en el 2012 se observó un leve incremento, aproximadamente 17.24 millones de personas consumieron cocaína en el mundo, lo que implica el 0.4%. En Norte y Sur América, la prevalencia de uso fue (1.8% y 1.2%) respectivamente, en Europa Central (1.5%) y Europa del Este (1%) en Oceanía (1.5 %). La cocaína no se consume sola, generalmente se mezcla con alcohol, marihuana y heroína, por lo que se ve que el policonsumo es lo más frecuente (UNODC, 2014).

En el 2013, los países de mayor prevalencia de cocaína en el mundo siguen siendo Reino Unido (4.8%), España (4.4%), Dinamarca (2.5%) y EUA (2.2%). El mayor consumo en estos países se encuentra entre los jóvenes de 15 a 21 años, aunque en América del Sur y Europa occidental, en la última década se está incrementando en menores de 14 años (UNDOC, 2014). Las sustancias ilícitas más usadas en Europa son la marihuana (4.3%) en primer lugar y en segundo lugar la cocaína con (3.7%). El porcentaje de la cocaína observado en el 2013 indica un crecimiento del (0.7 %) comparado con el año anterior (UNDOC, 2014), posiblemente por ser la sustancia preferida entre los adolescentes y adultos jóvenes (NIDA, 2009), en quienes la edad de inicio de consumo es cada vez menor (12 años).

El consumo masculino sigue duplicando el femenino, no obstante en las personas de 12 a los 17 años, estas diferencias están desapareciendo ocupando el 9.6% el masculino y 9.5% el femenino (SAMHSA, 2013; UNODC, 2014). Este incremento es alarmante, ya que la mujer adicta generalmente es promiscua (Ackerman, Riggins y Black, 2010; Bennett, Bendersky y Lewis, 2007; Cunha-Oliveira, Rego y Oliveira, 2014) y está en un rango de edad fértil, lo que supone un aumento en la probabilidad de embarazos no deseados y de niños con exposición a drogas *in útero*.

Esto se refleja parcialmente, en las estadísticas tomadas en Estados Unidos (EUA) respecto del consumo de drogas durante la gestación. De acuerdo a la Encuesta Nacional del Uso de Drogas, entre 2002–2003, el 4.3% de las mujeres embarazadas de 15 a 44 años usaron drogas ilícitas en el último mes. Lo que supone que 225.000 infantes estuvieron expuestos a drogas ilícitas en etapas pre y neonatales (Keegan, Parva, Finnegan, Gerson y Belden, 2010). En los siguientes años estas cifras aumentan, ya que en el 2007–2008 la prevalencia de autoadministración de drogas ilícitas durante la gestación fue de (5.1%) y en el 2009–2010 (4.4%), sin tener en cuenta los porcentajes de consumo de sustancias lícitas como el alcohol (10.8%) y la (16.6%) nicotina (SAMHSA, 2011).

En el 2009, en Europa se estima que del 6.5 al 11% de mujeres embarazadas usaron opiáceos y otras drogas, lo que correspondería aproximadamente a 30.000 gestantes. En Reino Unido el 24% de las embarazadas declaró haber consumido cocaína y otras drogas (Moorthy-Madgula, Groshkova y Mayet, 2011). Adicionalmente, entre las más jóvenes existe mayor porcentaje de uso de drogas ilícitas durante la gestación, el 16.2% de las mujeres de 15 a 17 años, el 7.4% en las de 18 a 25 años y 1.9% de las de 26 a 44 años (NIDA, 2012; SAMHSA, 2011).

En 2011-2012 en EUA, de todas las mujeres en gestación de 15 a 44 años, el 5.9% usaron drogas ilícitas durante su embarazo. De estas, el 18.3% se ubicaban dentro del rango de 15 a 17 años, el 9.0% en el de 18 a 25 años y 3.4 %, en el de 26 a 44 años (SAMHSA, 2013). La cocaína es una de las drogas más frecuentemente utilizadas, en los jóvenes (Lambert y Bauer, 2012).

Se podría decir a grandes rasgos que el consumo de cocaína en gestación fluctúa entre el 10% al 15% y la prevalencia de madres dependientes supera el 6% (Eyler et al., 2009), aunque en otros estudios se encuentra el 5% (Office of Applied Studies, 2007). En México entre el 3% y el 17% de las mujeres en gestación abusan de la cocaína (Mena, Navarrete, Corvalán y Bedregal, 2000).

Los anteriores porcentajes describen a grandes rasgos la magnitud del problema, porque son subestimaciones, dada la gran dificultad de obtener informes reales del consumo en gestación entre la población en general y la escasez de estudios en países de alto consumo, como de América Central y del Sur, de Europa del Este y de África.

A pesar de los limitados datos que se tienen se observa una tendencia al aumento del consumo de cocaína durante la gestación (Global Illicit Drug Trends, 2005) porque la edad de inicio de consumo de sustancias psicoactivas es cada vez menor (12 años). Además se ha observado un incremento en el consumo femenino, tanto así que la tradicional diferencia de consumo entre hombres y mujeres está desapareciendo entre los adolescentes y adultos jóvenes (UNODC, 2014). El incremento del consumo de cocaína durante la gestación, podría consecuentemente amplificar la frecuencia de niños con malformaciones congénitas o problemas teratogénicos, lo que contribuye a aumentar la gran problemática de la drogadicción.

4. Cocaína: farmacocinética y farmacodinamia

Farmacocinética

La cocaína es benzoilmetilecgonina se encuentra en dos formas de presentación: como sal, clorhidrato de cocaína y como alcaloide purificado de la cocaína. La forma hidroclorehidrica es hidrosoluble y muy lábil al calor, por lo que se puede administrar por vía oral, intravenosa o por inhalación (que es la más usual). La forma purificada es estable al calor pero no es hidrosoluble, conocida como *crack* (Colado y Alguacil, 2008; Katzung, 2010; Loredó-Abdala, Casas-Muñoz, Monroy-Llaguno, 2014).

La cocaína usualmente se administra por vía intranasal (esnifada), o por vía inhalatoria (fumada) cuando es *bazuco*, la vía intravenosa es la menos frecuente por su elevada peligrosidad (Hernández y Moro-Sánchez, 2009). En cualquier caso, una vez administrada se incorpora rápidamente al torrente sanguíneo y cruza la barrera hematoencefálica con mucha facilidad, debido a su alta liposolubilidad (Téllez-Mosquera y Cote Menéndez, 2005).

El comienzo de su acción varía entre 3 a 5 minutos (dependiendo de la vía de administración), el efecto máximo se alcanza a los 20 minutos, su acción tiene una duración de 5 a 90 minutos, con una semivida de eliminación plasmática de 30-60 minutos (Colado y Alguacil, 2008). Se metaboliza principalmente por colinesterasas plasmáticas y hepáticas dando lugar a los compuestos hidrosolubles benzoilecgonina y metiléster de ecgonina, los que son eliminados por la orina (Colado y Alguacil, 2008; Loredó-Abdala et al., 2014). Después de 15 a 20 minutos de la administración de cocaína, la benzoilecgonina, su principal metabolito, puede detectarse en el plasma y permaneciendo hasta 24 horas después de su administración (Téllez-Mosquera y Cote-Menéndez, 2005).

Farmacodinamia

La cocaína se une a los transportadores de la Dopamina (DA), Serotonina (5HT) y Noradrenalina (NA). Los transportadores son moléculas proteicas de la membrana plasmática que regulan las concentraciones de estos neurotransmisores, el transportador específico de la 5HT (SERT), de la DA el (DAT) y de la NE el (NET), estos transportadores son los responsables de la recaptación de estos neurotransmisores (Lester y Padburi, 2009; Williams, Lauder y Johns, 2011). Cuando la cocaína bloquea la recaptura de la DA, la NA y la 5HT se incrementan los niveles de las catecolaminas (CA) y 5HT circulantes, por lo que se potencian y prolongan las acciones centrales y periféricas de estos neurotransmisores (Colado y Alguacil, 2008; Harvey, 2004; Téllez-Mosquera y Cote-Menéndez, 2005).

Los efectos estimulantes de cocaína se atribuyen principalmente al incremento dopaminérgico en los circuitos mesolímbico y mesocortical. Por su parte, la prolongación del efecto dopaminérgico en el sistema límbico podría ser el principal responsable de la intensa euforia y activación.

No obstante, la compleja interacción que existe con otros sistemas de neurotransmisores podrían también explicar las propiedades reforzantes de la cocaína y el fuerte *craving* (deseo irresistible de consumir esta droga), al interrumpir el consumo.

Dentro de estos sistemas se destaca el de la acetilcolina (ACH) (Adinoff et al., 2010), el de los opiáceos (Olive, Koenig, Nannini y Hodge, 2001), el del glutamato, el cual posiblemente ejerce un papel esencial para el mantenimiento del consumo, para las recaídas y para el *craving* (Martínez-Raga, Knecht, Ramírez y Szerman, 2009), y el del GABA, el cual se cree que mediatiza los efectos ansiolíticos de esta droga, aunque no se conoce exactamente como interactúa con este neurotransmisor (Lester y Padbury, 2009; Olive, Koenig, Nannini y Hodge, 2001).

El consumo de cocaína produce inmediatamente intensa euforia, locuacidad, fuertes sentimientos de bienestar, mayor auto-estima y autoconfianza, excitación, aumento del estado de alerta, lucidez, disminución del apetito y de la ansiedad, incremento de la actividad motora y de la resistencia a la fatiga, taquicardia e hipertensión, vasoconstricción periférica, pirésis o aumento de la temperatura corporal, como producto de la activación motora y de la disfunción de los mecanismos de disipación de calor (Colado y Alguacil, 2008; Hernández y Moro-Sánchez, 2009; Loredó-Abdala et al., 2014; Martínez-Raga et al., 2009).

La intensidad de estos efectos depende de diversas variables, las que actúan simultáneamente; estas son: a) Las relacionadas con la droga, de las cuales se encuentran la clase de droga, que puede ser un estimulante, ansiolítico, alucinógeno ..., la dosis, la pureza, la vía de administración, la (s) drogas utilizadas simultáneamente o el policonsumo. b) las relacionadas con el ambiente, como el sitio, la hora, el clima. Y las relacionadas con la persona que la consume, como la edad, el sexo, historia de consumo, el nivel nutricional, las condiciones de salud tanto física como mental, por citar algunas variables.

Las principales reacciones adversas o tóxicas causadas por el consumo crónico de cocaína tanto a mediano como a largo plazo se resumen en la tabla 2 (Colado y Alguacil, 2008; Julien, Advokat y Comaty, 2008; Katzung, 2010; Loredó-Abdala et al., 2014; Riezzo et al., 2012).

Tabla 2. Principales reacciones tóxicas del consumo crónico de cocaína en diferentes sistemas del organismo

Alteraciones neurológicas	Daños estructurales irreversibles en el cerebro Síndromes psiquiátricos: psicosis (paranoia y alucinaciones) impulsos suicidas inestabilidad comportamental crisis de angustia. Infarto cerebral o hemorragia subaracnoidea o intracerebral Convulsiones
Alteraciones cardiovasculares:	Vasoconstricción de las arterias coronarias Arteriosclerosis Formación de trombos Infarto del miocardio Miocarditis Hipertrofia ventricular Cardiomiopatía dilatada Arritmias ventriculares Falla cardiaca
Alteraciones hepáticas, renales y musculares	Hepatotoxicidad Necrosis tubular aguda Falla renal Espasmos musculares
Sistema respiratorio	Lesiones estructurales en el pulmón Perturbaciones en los sistemas de neuroregulación Problemas y alteraciones en el tracto respiratorio los tractos respiratorios Perforación del tabique nasal

Cuando los efectos del consumo de esta sustancia empiezan a declinar, el sujeto experimenta sensaciones disfóricas, cansancio, decaimiento, desesperanza, ansiedad y un deseo intenso o ansia de consumo de la droga (*craving*). Este malestar conduce a la administración de una nueva dosis, lo que explica en parte, el gran potencial de abuso de esta sustancia y es un componente importante de la dependencia (Katzung, 2010; Lizasoain, Moro y Lorenzo, 2002; Martínez-Raga et al., 2009).

La dependencia y la tolerancia son dos fenómenos simultáneos que ocurren por la administración repetida (crónica) de cocaína. El primero se produce por la retirada de la droga y se caracteriza por depresión física y emocional, elevada presión arterial,

frecuencia cardíaca, sudoración y una intensa ansiedad. Este malestar es lo que promueve los ciclos repetitivos del consumo de cocaína y posiblemente se produce por la deficiencia de los sistemas monoaminérgicos y catecolaminérgicos, con los que esta droga interactúa (Colado y Alguacil, 2008; Katzung, 2010). Tolerancia se refiere a la necesidad de administrarse cada vez una mayor cantidad de droga para obtener los mismos efectos (Colado y Alguacil, 2008). Con la administración repetida de la cocaína también se encuentran casos de tolerancia inversa o sensibilización conductual, que consiste en el progresivo aumento de los efectos, por la exposición repetida a las mismas dosis (Martínez-Raga et al., 2009).

El abuso de la cocaína por mujeres en edad fértil, como lo habíamos anotado antes, incrementa la probabilidad de consumo durante la gestación, lo que afecta la salud de la madre y pone en riesgo la de su hijo, por los efectos teratogénicos con los que se ha asociado. Además del riesgo biológico, este patrón de consumo supone un estilo de vida desorganizado como un modelo de aprendizaje para el niño, que tendrá consecuencias en su conducta futura (Lambert y Bauer, 2012).

5. Alteraciones en el desarrollo por la exposición prenatal a cocaína

Cuando la madre consume cocaína durante la gestación se encuentran numerosas anomalías en el desarrollo del infante, las que han contribuido a clasificar la cocaína como un teratógeno valorado en las diversas alteraciones físicas, funcionales y conductuales.

De acuerdo a Lester y Padbury (2009) el consumo materno de cocaína durante la gestación puede perturbar el desarrollo del bebé, desde tres vías simultáneas:

1. Mecanismos neuroquímicos

La cocaína y sus metabolitos activos se difunden fácilmente a través de la placenta y cruzan la inmadura barrera hematoencefálica, para llegar directamente a las neuronas del cerebro fetal (Grewen et al., 2014). En estas neuronas bloquea la recaptación de la Dopamina (DA), la Noradrenalina (NA) y la serotonina (5HT), por medio de los transportadores específicos de estos neurotransmisores (Lester y Padburi, 2009). Al bloquear la recaptura, se incrementan los niveles de las catecolaminas (CA) y 5HT circulantes, estos efectos son más fuertes en el embrión/feto.

Las CA y la 5HT tienen un papel fundamental en el crecimiento, proliferación, migración y organización neuronal en las etapas embrionaria, fetal, neo y posnatal (Grewen et al., 2014); por esta razón estos neurotransmisores se encuentran en épocas tempranas de desarrollo, la DA se ha encontrado desde la 6^a a 8^a semana prenatal, NA 5^a a 6^a semana, la serotonina desde la 5^a semana (Helenius y Lagercrantz, 2004), inclusive ésta se ha visto en la placenta (Harvey, 2004; Salas et al., 2007). Se necesitan unos niveles específicos de estos neurotransmisores para promover el desarrollo y la organización neuronal, por encima o por debajo de esos niveles se producen anomalías físicas-funcionales durante el desarrollo del infante (Lester y Padbury, 2009).

La administración repetida de cocaína modifica el metabolismo y la formación de los receptores de estos neurotransmisores, de los transportadores de membrana y de los factores de transcripción (genes de expresión inmediatos, que son los que se activan transitoria y rápidamente como respuesta a esta estimulación), sobre las vías catecolaminérgicas, principalmente dopaminérgicas y las serotoninérgicas. Estas transformaciones interrumpen los procesos de formación, proliferación, migración y conectividad neuronal, como consecuencia alteran la arquitectura y la fisiología cortical,

lo que se traduce en malformaciones físicas y funcionales del cerebro (Grewen et al., 2014; Lester y Padburi, 2009; Ren, Malanga, Tabit, y Kosofsky, 2004; Singer et al., 2004).

2. *Efectos vasoconstrictores:*

Esta vía es indirecta, porque la cocaína además de los efectos antes mencionados produce vasoconstricción (Loredo-Abdala et al., 2014), que altera la función de la placenta y del útero, porque reduce el flujo sanguíneo y el suplemento de oxígeno, de nutrientes y también disminuye el metabolismo de la glucosa. La hipoxemia (disminución de oxígeno) y la isquemia (disminución del riego sanguíneo) fetal trastornan fuertemente el desarrollo del cerebro del infante y explican los potenciales daños en el neurodesarrollo (Lester y Padbury, 2009; Singer et al., 2004).

El abuso de la cocaína en la gestación temprana, durante la formación de la placenta y la embriogénesis provoca frecuentemente reabsorción del embrión y de la placenta, si el embrión sobrevive se encuentra retraso en la maduración de las etapas y reducción del peso y talla en cada una de ellas. La vasoconstricción útero/placentaria asociada a los efectos anoréxicos de la cocaína producen retardo en el crecimiento intrauterino y en el desarrollo morfológico y funcional de los infantes expuestos a cocaína *in útero* (Lester y Padbury, 2009).

3. *La cocaína como estresor temprano*

La tercera vía propuesta por Lester y Padbury (2009) es que la cocaína podría actuar como un estresor intrauterino en épocas tempranas del desarrollo. Como estresor altera la homeostasis del microambiente neuroendocrino placentario/fetal, e interrumpe el desarrollo de la programación genética.

Existe evidencia acerca de la influencia de la adversidad ambiental o el estrés en épocas tempranas y el mayor riesgo para el desarrollo de perturbaciones cardiovasculares y metabólicas, de trastornos neuro-conductuales y diferentes problemas de salud física y mental producto de la exposición prenatal a cocaína (Davis y Pfaff, 2014; Haagen, 2014; Ross, Graham, Money y Stanwood, 2015).

Esto se explica por el tiempo crítico durante el desarrollo, de mayor sensibilidad a las interacciones del ambiente con la carga genética, este tiempo es decisivo para definir el funcionamiento neuroendocrino y neuroconductual del infante. Lo que se denomina “programación fetal” y que sucede por la mayor maleabilidad de los sistemas biológicos para adaptarse a la estimulación ambiental que existe en determinados períodos del desarrollo, cuando hay mayor sensibilidad (Ross, Graham, Money y Stanwood, 2015).

Es así como el estrés en esta época, promueve un inadecuado desarrollo neuroendocrino, que posteriormente se refleja en conductas desadaptativas (Moisiadis y Matthews, 2014), por las adaptaciones inadecuadas que le ayudan a la supervivencia inmediata. Sin embargo a largo plazo esta programación es perjudicial y no es adaptativa, porque incrementan la susceptibilidad a diversas problemáticas neuroconductuales. Así como por ejemplo alta reactividad al estrés, mayor susceptibilidad a la agresividad, impulsividad, apatía, incluso a la psicosis (Davis y Pfaff, 2014; Haagen, 2014; Lester y Padbury, 2009; Moisiadis y Matthews, 2014).

El propósito biológico de esta “programación fetal” es preparar al feto para una óptima adaptación al ambiente posnatal. Por lo que las respuestas del feto a un ambiente intrauterino adverso producido por la cocaína, desarrollan una perjudicial programación del sistema de respuesta al estrés. La respuesta al estrés está básicamente constituida por

el eje Hipotalámico-Pituitario-adrenal (HPA), los glucocorticoides y las catecolaminas (Brunton, 2015; Haagen, 2014; Moisiadis y Matthews, 2014).

Lester y Padbury (2009) determinan que la cocaína, como estresor neuroendocrino, programa el funcionamiento del eje HPA y de la conducta debido a la plasticidad de las monoaminas cerebrales; altera la morfología y por lo tanto el funcionamiento de los genes relacionados con los transportadores de las CA. Para proteger al feto del exceso de catecolaminas y de glucocorticoides, la 11- β hidroxilasa (11 β -HSD-2), una enzima secretada por la placenta convierte el cortisol en cortisona. Esta enzima modula los efectos de los glucocorticoides (ya que altos niveles perturban el crecimiento intrauterino), la función del eje HPA postnatal y el desarrollo neuroconductual (Lester y Padbury, 2009).

La exposición crónica a cocaína disminuye los transportadores de norepinefrina, por lo que se incrementan los niveles de las catecolaminas y se reduce la enzima 11 β -HSD-2 en la sangre, como consecuencia se produce hipercortisolismo. Los altos niveles de cortisol trastornan permanentemente la actividad del eje HPA, lo que se manifiesta finalmente en desórdenes conductuales.

La cocaína modifica la función placentaria por sus efectos vasoconstrictores y esto a su vez cambia la actividad de los genes que controlan los transportadores de NE y de la 11 β -HSD-2, estos cambios están asociados al ácido desoxirribonucleico (ADN). La persistencia de las modificaciones al ADN producidas por la estimulación ambiental, se denomina reprogramación epigenética; esta le sirve al organismo para la adaptación al ambiente adverso y se realiza a partir del remodelamiento de las histonas, las que junto con el ADN, forman la cromatina del núcleo de las células eucariotas y constituye el genoma de las células (Lester y Padbury, 2009).

Las alteraciones conductuales producidas por la exposición prenatal a cocaína (EPC) son producto de las desviaciones de los procesos biológicos sumado a un ambiente adverso, que bien puede ser el intrauterino y el posnatal. Los trastornos en la regulación conductual durante la infancia por la modulación neuroendocrina, se reflejan en una deficiente capacidad de controlar la conducta y regular la emoción, como respuesta a las demandas ambientales. Es así como se puede encontrar alta reactividad, agresión, conductas de alto riesgo, temperamento difícil, desórdenes de conducta, déficit atencional con o sin hiperactividad, desorden desafiante oposicional, ansiedad, depresión, deficiencias en la función ejecutiva, abuso de drogas, entre otros (Ackerman, Riggins y Black, 2010; Chaplin et al., 2014; Lester y Padbury, 2009; Sinha, 2008).

Estas tres vías simultáneas, por las cuales de acuerdo a Lester y Padbury (2009) la Exposición Prenatal a Cocaína (EPC) puede afectar el desarrollo embrionario-fetal, la convierten en un teratógeno potente (Eiden, Schuetze y Coles, 2011).

Dichos efectos se pueden manifestar a corto, mediano o a largo plazo, estos últimos fueron denominados “efectos letárgicos” por Singer et al. (2004) refiriéndose a que estos daños se detectan en etapas posteriores de la vida, cuando ciertas funciones cognitivas, emocionales y sociales están desarrolladas y son susceptibles de evaluar, como en la edad escolar, en la adolescencia, en la adultez o incluso en la vejez.

Las alteraciones en el desarrollo asociadas a la Exposición Prenatal a Cocaína (EPC) se recogen en la tabla 3.

Tabla 3. Alteraciones en el desarrollo relacionadas con la Exposición Prenatal a Cocaína en diferentes estadios.

Etapas tempranas	Retraso en el desarrollo del SNC	Nnadi, Mimiko, McCurtis y Cadet (2005)
	Pobre crecimiento fetal	Golbach (2005) Linares et al.(2006)
	Parto prematuro	Golbach (2005) Linares et al.(2006)
	Menor talla y peso neonatal	Linares et al.(2006) Lambert y Bauer (2012) Morrow et al.(2009)
	Menor circunferencia encefálica (predictor de mal funcionamiento ejecutivo)	Eyler et al.(2009) Linares et al.(2006) Morrow et al.(2009)
	Hiperexcitación autónoma	Nnadi et al. (2005)
	Síndrome de muerte súbita	Morrow et al.(2009)
	Síndrome de abstinencia neonatal: -Alteración del reflejo de succión (causa desnutrición). -Irritabilidad -Hipertonía -llanto excesivo	Bateman y Chiriboga (2000) Morrow et al.(2009)
6 meses	Déficits atencionales	Nnadi et al. (2005)
	Problemas de atención visual y auditiva. Menor memoria de reconocimiento	Singer et al. (2004)
	Dificultades en la codificación de estímulos visuales Dificultades en la atención	Mayes, Molfese, Key y Hunter (2005) Gaultney, Gingras, Martin y DeBrule (2005)
2 años	Reducción de la función cognoscitiva general	Singer et al.(2004)
	3 años	Retraso mental
Retraso/alteraciones del lenguaje verbal y aritmético. Alteraciones de la memoria espacial y la atención		Linares et al. (2006) Morrow et al. (2009) Singer et al. (2004)

4 años	Decremento de la inteligencia	Singer et al. (2004)
5 años	Mayor tiempo de reacción Lentitud en la solución de tareas espaciales y de planeación motora Incapacidad para inhibir la interferencia	Eyler et al. (2009) Mayes et al. (2005)
	Fallas en la función ejecutiva	Eyler et al. (2009) Lucantonio, Stalnaker, Shaham, Niv y Schoenbaum (2012) Crews y Boettiger (2009)
	Retraso en el aprendizaje y la memoria espacial. Deficiencias en la concentración.	Mayes et al. (2005) Singer et al. (2004) Ackerman, Riggins y Black (2010) Dixon, Kurtz y Chin (2008)
5 a 7 años	Problemas de aprendizaje Desorden desafiante oposicional	Henry et al. (2007) Linares et al. (2006) Magri et al. (2007) Morrow et al. (2009) Rasmussen (2005)
	Alteraciones psicomotoras que disminuyen: -El desempeño académico -El lenguaje, la escritura, la lectura, la comunicación, el aprendizaje. -El comportamiento social por el mal desempeño académico: caracterizado por aislamiento e incapacidades sociales Agresión	Ackerman, Riggins y Black (2010) Golbach (2005) Henry et al. (2007) Kim y Krall (2006) Magri et al. (2007) Rasmussen (2005) Bendersky, Bennett y Lewis (2006)
	Retraso mental	Henry et al. (2007) Magri et al. (2007)
	Alto riesgo de trastorno de déficit atencional con hiperactividad (TDAH)	Henry et al. (2007) Magri et al. (2007) Morrow et al.(2009) Rasmussen (2005)
Trastono reactivo de vinculación Problemas en auto-regulación conductual Impulsividad Aislamiento/depresión	Giedd et al. (2000) Mayes et al. (1997) Poehlmann y Fiese (2001) Ackerman et al. (2010) Bennett, Bendersky y Lewis (2007) Crews y Boettiger (2009) Richardson, Goldschmidt, Larkby y Day (2013)	

Adolescencia	Mayor vulnerabilidad al abuso de drogas	Bennett, Bendersky y Lewis (2007) Chaplin et al.(2014) Kippin, Campbell, Ploense, Knight y Bagley(2015) Lester et al. (2012) Minnes, Singer y Yoon (2014) Sinha (2008)
	Problemas en las habilidades de planificación y en la toma de decisiones Falta de flexibilidad cognitiva	Lucantonio, Stalnaker, Shaham, Niv y Schoenbaum (2012) Badanich, Becker y Woodward(2011) Coleman et al.(2014)

Fuente: elaboración propia

Pero estos efectos no se pueden atribuir únicamente a la cocaína, porque coexisten numerosos factores ambientales adversos que rodean al infante desde épocas pre, peri y posnatales tempranas (Coleman et al., 2014; Golbach, 2005; Morrow et al., 2009;; Mayes, Feldman, Granger y Mayes, 1997). Estos factores amplifican las lesiones de esta droga en el neurodesarrollo, dentro de estos se encuentran el mal estado de salud física y mental de la madre, la inapropiada conducta materna de la adicta y los diversos factores incluidos en el ambiente disfuncional característico de los drogadictos (Ackerman et al, 2011; Eiden, Schuetze y Coles, 2011).

Eiden, Schuetze y Coles (2011) proponen otra vía, además de las de Lester y Padbury (2009), por la cual la cocaína puede ejercer sus efectos teratogénicos. Y es a través de las problemáticas interacciones entre la madre y el hijo, producto en gran parte, de la dependencia a la cocaína de la madre, lo que les impide realizar su papel como cuidadoras efectivas. Así, la drogadicción materna se convierte en una de las formas más violentas de estrés temprano, porque el bebé está expuesto desde períodos prenatales al desbalance bioquímico y neuroconductual de la madre adicta.

6. Conducta materna

La adicción materna a cocaína produce una inapropiada conducta materna (Mayes et al., 1997), la que está caracterizada por labilidad, estados afectivos extremos, pobre comunicación con sus hijos (debida a la incapacidad de entender las señales enviadas por ellos). Estas madres tienen alta probabilidad de tener conductas erráticas e impredecibles, generalmente proveen un cuidado negligente y abusivo, en su gran mayoría tienen familias disfuncionales y viven en ambientes violentos, lo que harán que el infante se desarrolle en condiciones ambientales negativas desde épocas pre, peri y posnatales (Golbach, 2005; Morrow et al, 2009; Nephew y Febo, 2012).

Además, el abuso de cocaína por las madres se asocia frecuentemente con trastornos psicológicos incluyendo depresión y ansiedad, lo que directamente afecta a la calidad de la interacción madre/hijo, esto a su vez puede producir detrimento en la salud física y mental del infante (Nephew y Febo, 2012; Lewis, 2015). La inadecuada conducta materna, tanto como su ausencia o privación puede incrementar la vulnerabilidad del bebé a futuros trastornos neuropsicológicos, por daños en algunas regiones cerebrales como la corteza prefrontal principalmente la orbitaria y la cíngula anterior, las cuales están involucradas en el comportamiento social. Del mismo modo que ocurre con los niños criados por madres depresivas, o con trastornos de ansiedad (Giedd et al., 2000; Grace et al, 2003; Poehlmann y Fiese, 2001; Nephew y Febo, 2012; Wickham, Senthilselvan, Wild, Hoglund y Colman, 2015).

La gran confluencia de factores de riesgo en los hijos de madres adictas, atentan contra la validez de los estudios sobre los efectos teratogénicos de algunas drogas de abuso, e impiden predecir confiablemente el resultado de un niño en particular. Porque se desconoce una jerarquía del impacto de cada una de las variables que rodean a estos

niños (Mena, Corvalán y Bedregal, 2002; Lewis, 2015), lo que obstaculiza un abordaje efectivo de esta problemática.

Una alternativa que podría solventar esta dificultad es realizar estudios con modelos animales. Los estudios con roedores ayudan a determinar con mayor precisión el impacto de la cocaína en la conducta materna, porque permiten aislar muchas variables de confusión, que están presentes en los estudios en humanos. Además admiten examinar la negligencia materna inducida por la cocaína, si nos centramos en las interacciones de la madre hacia sus crías podríamos determinar que índices específicos del comportamiento materno pueden alterarse por la administración crónica de cocaína (ACC).

La conducta materna es la más temprana e importante de las relaciones interpersonales, la madre provee de cuidados a los recién nacidos para incrementar la probabilidad de que ellos alcancen la madurez. Esta relación madre/hijo tiene mayor duración en las especies altriciales (los humanos, carnívoros, algunos omnívoros y roedores), que nacen muy poco desarrolladas y necesitan mucho cuidado materno (Alsina-Llanes, Brun y Olazábal, 2015; Kristal, 2009; Wang y Storm, 2011; Wickham et al., 2015).

Por lo que el análisis de la conducta materna en los roedores, nos es de gran utilidad porque como mamífero altricial tiene una elaborada y amplia conducta materna, que empieza desde la concepción y va declinando hasta el destete (Wang y Storm, 2011). La calidad de la conducta materna no depende ni del número ni del peso de crías (Champagne, Francis, Mar y Meaney, 2003), pero sí del sexo (para algunos indicadores) y de la edad. (Alsina-Llanes, Brun y Olazábal, 2015; Panagiotaropoulos et al., 2004).

Existen dos fases claramente diferenciadas por el parto; la conducta materna del parto se dirige hacia la preparación para la llegada de las crías, donde sobresale la

construcción del nido, a medida que se acerca el parto, el nido se hace más profundo, se presenta hiperfagia y también toman gran cantidad de líquido. El parto desencadena señales endocrinas y quimiosensoriales como el olor (las feromonas), los movimientos y el llanto de las crías (Champagne, Francis, Mar y Meaney, 2003; Wang y Storm, 2011), que elicitan en la hembra, toda esa compleja constelación de conductas que conforman la conducta materna (Alsina-Llanes, Brun y Olazábal, 2015; Kristal, 2009).

En el posparto se observa también la construcción del nido (esta es una conducta constante tanto en el pre como en el posparto), lamido y aseo a las crías, recuperación de las crías, echarse sobre las crías cerca del nido, arquear de la espalda para darles calor y facilitar la lactancia, postura pasiva en la cual la madre tendida sobre su espalda o de lado cuida a las crías, comer y beber para su auto-mantenimiento y el de las crías con la producción de leche, el autoaseo donde al limpiarse se quita posibles elementos nocivos que les transmitirá a sus hijos. La locomoción o desplazamiento en áreas cercanas al nido, el cuidado forzado, que se da cuando está fuera del nido y es obligada a amamantar por alguna de sus crías, descanso lejos del nido, que es cuando la madre se aleja del nido para descansar del cuidado a sus crías (Angoa-Perez, y Kuhn, 2015; Champagne et al., 2003; Palanza et al., 2002; Silverman, 1978; Wang y Storm, 2011).

De toda esta amplia gama de conductas, las que implican el contacto físico de la madre-crías como el lamido, la lactancia, o el calor a las crías, conductas que se rigen por el olfato, el tacto y la temperatura, tienen fuerte impacto en la formación del apego o el vínculo (Hertenstein et al., 2006). Es decir, estas modalidades sensoriales son los mayores reguladores del vínculo en las ratas y en los humanos (Angoa-Perez, y Kuhn, 2015; Champagne et al., 2003; Hertenstein et al., 2006; Pereira y Ferreira, 2015).

Las variaciones de la conducta materna se relacionan con la maduración de las crías. En los primeros días las madres pasan 80-85% del tiempo en el nido

amamantando la camada de forma casi ininterrumpida (Carrera-Guermeur, 2007), la frecuencia del lamido, del aseo a las crías y de la arqueada del lomo para cuidar las crías es mayor durante los primeros 6 días del posparto (Champagne et al., 2003). Estas variaciones en la Conducta Materna (CM) desarrollan las diferencias individuales en los hijos, tanto en la conducta como en las respuestas del eje HPA al estrés (Caldji, Diorio y Meaney, 2000). Y producen diferente desarrollo cognitivo: las ratas con escaso lamido materno son más temerosas y engendran hijos más temerosos y más reactivos al estrés (Champagne et al., 2003), mientras que las de mayor lamido materno tienen mejor memoria y mayor nivel de desarrollo del hipocampo. El mayor contacto materno aumenta la exploración en ambientes novedosos, lo que señala una reducción de las reacciones de miedo y ansiedad de las crías (Hertenstein et al., 2006; Pereira y Ferreira, 2015).

Las madres lamen más a sus hijos machos que a las hembras, lo que implica un desarrollo diferencial de la función del HPA en relación al sexo, que a su vez se manifiesta en las diferentes respuestas al estrés de las hembras y de los machos (Panagiotaropoulos et al., 2004). También aparecen diferencias entre las mujeres y los hombres en la ansiedad, la depresión, el estrés postraumático, inclusive en el consumo y la preferencia de drogas (Aguilar et al., 2003; Simpson, 2011).

Además de los eventos endocrinos de la gestación y el parto, la conducta materna está en gran interdependencia con el ambiente. Cuando existe escasez de comida o un ambiente peligroso se produce una situación altamente estresante, que disminuye la capacidad de respuesta materna y las madres se demoran en recobrar a las crías (Champagne et al., 2003).

La restricción alimentaria durante la gestación disminuye el lamido y el aseo a las crías, efectos que se mantienen hasta la 3ª generación, incluso en ausencia de algún

estrés posterior, lo que refleja fuertes efectos “transgeneracionales” en la respuesta al estrés. La adversidad ambiental incrementa la ansiedad y el temor en la madre, y disminuye la capacidad de respuesta materna, lo que a su vez incide directamente en el desarrollo de la reactividad al estrés del recién nacido (Champagne y Meaney, 2007; Meaney, 2001). Aparte de los genes, los padres transmiten pautas conductuales a sus hijos, llamadas efectos transgeneracionales que se mantienen hasta la 3ª generación (Champagne y Meaney, 2007) representando una suerte de mecanismo de transmisión conductual de madres a hijos (Caldji, Diorio y Meaney, 2000; Toth, 2015).

La función de la “transmisión trasgeneracional” es capacitar al recién nacido de estrategias para la supervivencia, porque el infante habita en el mismo nicho de sus padres. Cuando hay una gran demanda ambiental se requiere una mayor vigilancia, precaución-miedo y una mayor respuesta endocrina, metabólica y cardiovascular al estrés, para que el animal pueda dar una respuesta más efectiva (Champagne et al., 2003; Szyf, 2014; Toth, 2015). Así, la conducta parental dota al recién nacido de un nivel apropiado de respuestas defensivas con el lamido y el aseo, le transmite información de la cualidad del ambiente materno y le regula la expresión de las respuestas defensivas como forma de preparación para sobrevivir en ambientes peligrosos, lo que le dá una ventaja adaptativa. Los ambientes más favorables propician una adecuada conducta materna, que a su vez permite que las crías tengan modestos y adaptativos niveles de reactividad al estrés y un incremento de la sinaptogénesis hipocampal (Champagne et al., 2003; Toth, 2015).

El estrés temprano producto de la perturbación en la relación madre-infante predispone al desequilibrio homeostático que a su vez conlleva a trastornos psicopatológicos en la vida adulta (Panagiotaropoulos et al., 2004). La privación materna dependiendo del tiempo de separación, de la frecuencia y de la época de

desarrollo, deteriora la conducta y las respuestas neuroendocrinas con las que las crías manejan ulteriormente el estrés (Frye et al., 2006).

Las madres ansiosas o deprimidas (proveen de una baja calidad de relación materna) tienen alta probabilidad de tener hijos tímidos y evitativos, o niños con un bajo nivel de inhibición conductual, lo que se ha visto en humanos y también en los diversos estudios con animales (Poehlmann y Fiese, 2001; Stamatakis et al., 2015; Wickham et al., 2015). También la privación materna produce ansiedad en los hijos e incrementa la posterior respuesta del eje HPA al estrés, de forma permanente (Carrera-Guermeur, 2007). Los primates y roedores sometidos a alta privación materna son temerosos, ansiosos, con inapropiados patrones de conducta social, agresiva y con diversidad de problemáticas en el desarrollo cognoscitivo (Champagne et al., 2003). En los períodos largos de separación materna, la madre incrementa sus cuidados tratando de compensar el déficit de cuidado debido a su ausencia, sin embargo estos períodos de recuperación no cumplen los criterios de ritmicidad y sincronía de la conducta materna, por lo que estas separaciones no se pueden recuperar (Carrera-Guermeur, 2007; Stamatakis et al., 2015)

Además, la separación materna provoca un fuerte estrés, que podría ser predictivo de la vulnerabilidad de un individuo para el abuso de sustancias. Sinha (2008) encontró que las ratas separadas de sus madres durante su infancia desarrollan alta preferencia por el etanol. Jaworski, Francis, Brommer, Morgan y Kuhar (2005) encontraron que las ratas sometidas a una larga separación materna (180 minutos) consumieron 3 veces más etanol que el grupo control y que los de corta separación (15 minutos). Michaels y Holtzman (2008) encontraron una alta preferencia por la morfina en las ratas Long-Evans hembras y machos sometidos a una separación materna prolongada.

Una explicación a esta cadena ansiedad-consumo de drogas es que los hijos de las madres adictas, que han sido sometidos a abandono, nulo o bajo cuidado posnatal y una inadecuada conducta materna, con ausencia de estimulación, provoca en ellos mayor ansiedad, por lo que utilizan drogas como medio de reducción de la tensión (Kippin, Campbell, Ploense, Knight y Bagley, 2015; Sinha, 2008). En ese sentido, una inadecuada relación parental, ya sea separación materna o una baja calidad de la relación, caracterizada por maltrato o abuso, negligencia y/o abandono, puede influir en la aparición de numerosos desórdenes conductuales e incrementar la morbilidad y mortalidad de una amplia variedad de problemas tanto físicos como mentales, lo que se ha evidenciado en animales y humanos (Champagne et al., 2003; McEwen, 2003; Wickham et al., 2015).

La madre provee a sus hijos de alimentación, calor y protección (Williams y Johns, 2014), si uno de esos objetivos de la conducta materna se altera, afecta directamente la supervivencia de los hijos. La gran mayoría de estudios en modelos animales respecto de las consecuencias de la cocaína en la conducta materna se centran en el análisis de la agresión materna. La cocaína reduce la agresión materna, las hace más sumisas o atacan menos y amenazan más, de tal manera que altera una de las funciones vitales de la conducta materna, la de protección a sus crías. Estos efectos son dependientes de la dosis y de las condiciones de administración (Nephew y Febo, 2012; Williams y Johns, 2014).

Si la cocaína se administra antes del apareamiento, mejora la conducta materna evaluada en la latencia y la duración del lamido materno (Nephew y Febo, 2012), lo que sería importante estudiarlo más a fondo, porque es necesario conocer las implicaciones que tiene en el desarrollo de los hijos.

Durante la gestación, los efectos dependen en gran medida de la dosis. Nephew y Febo (2012) realizaron una revisión de los estudios acerca de la cocaína en la conducta materna y encuentran que pequeñas dosis (menores de 30mg/kg) no afectan o tienen leves consecuencias en el inicio de esta conducta, pero no altera el mantenimiento una vez esta ya esté establecida.

Nelson et al. (1998) evaluaron tres dosis de cocaína 6, 13 y 25mg/kg administradas durante la gestación: encontraron leves efectos de la cocaína 25mg/kg en el inicio de la conducta materna, no en el mantenimiento, ya que solo afectó un índice de todos los evaluados. Las otras dosis no afectaron ni el inicio ni el mantenimiento de la conducta materna. Sin embargo McMurray (2011) encontró que la cocaína 15mg/kg/día, incrementó las conductas motoras y disminuyó las dirigidas hacia las crías, o sea las proximales, lo cual está en detrimento de la interacción madre/crías.

En cuanto a las altas dosis de cocaína (mayores o iguales de 30mg/kg) afectan negativamente la conducta materna, ya que alteran parámetros de gran importancia para la sobrevivencia de las crías, como que ellas ignoren las señales que les emiten sus crías, por ejemplo para el regreso al nido (Nephew y Febo, 2012). Johns et al. (2005) encontraron que la cocaína (30mg/kg/día) retardó el inicio de la conducta materna, (lo que puede ser muy peligroso para las crías, porque es cuando más protección, abrigo y alimento necesitan). Disminuyó la frecuencia y la duración del arqueado del lomo para facilitar la lactancia y el calor a las crías, así mismo redujo el lamido, la construcción del nido y aumentó la latencia para llevar a las crías al nido, estas madres emplearon más tiempo en el autoaseo, en el husmeo ambiental, en las erguidas y permanecieron más tiempo lejos del nido.

Quiñones-Jenab, Batel, Schlussman, Ho y Kreek (1997), con la administración a ratas de cocaína 45mg/kg/día en el parto observaron disminución en la habilidad para construir el nido, no mostraron interés por el material y tampoco lo finalizaron.

Lippard et al. (2015) encontraron que la cocaína durante la gestación 15mg/kg/dos veces al día (b.i.d.) dañó la conducta materna, porque alteró la frecuencia de las vocalizaciones neonatales, que son de vital importancia para promover las interacciones madre/crías y esto a su vez propició que las madres pasaran menos tiempo al lado de las crías y presentaran mayor latencia para tocar/ olfatearlas. Los resultados indican que los efectos de la cocaína en la relación madre-hijo son probablemente sinérgicos, ya que afecta tanto a la madre como a los hijos de manera independiente y de forma interdependiente.

Williams y Johns (2014) en su revisión encontraron que la gran mayoría de las investigaciones mostraban alteraciones de la conducta materna pre y posparto, tras la administración de cocaína. Estas modificaciones básicamente se centraban en el inicio de la conducta materna, no en el mantenimiento. Sin embargo, estos autores también encontraron estudios donde la cocaína no afectó la conducta materna o lo hizo de forma muy sutil.

Esta variedad de resultados respecto al impacto de la cocaína en la conducta materna son producto de las variaciones metodológicas. Estas se dan por la diversidad de vías de administración, el tiempo de gestación en que ocurre la exposición a la droga; la especie utilizada (ratas, ratones, conejos), el régimen de tratamiento (como administración aguda, crónica o intermitente), así como de los diferentes índices de la conducta materna estudiados y el tiempo en que se observan estos índices.

Adicionalmente es de gran importancia el parámetro de registro utilizado como la latencia de inicio o de duración, la frecuencia de presentación, incluso la secuencia de

estas pautas conductuales; todo esto le imprime una gran variabilidad a los resultados, que impiden conocer específicamente los efectos de la cocaína en la conducta materna.

6. Conducta emocional en hijos de madres adictas

Existen numerosos estudios que relacionan la adicción materna a cocaína durante la gestación con serios efectos en los hijos, principalmente perturbaciones en la emoción como los trastornos de ansiedad, la depresión, el insomnio, el síndrome de estrés postraumático, la impulsividad y el posterior abuso de drogas (Ackerman et al., 2010; Chaplin et al., 2014; Chrousos y Kino, 2009; Eyler et al., 2009; Morrow et al., 2009), los que pueden aparecer en diferentes etapas de la vida (Finger, Schuetze y Eiden, 2015; Lambert y Bauer, 2012; Williams, Lauder y Johns, 2011).

Las alteraciones en la emoción pueden ser las consecuencias de una inadecuada reactividad o respuesta al estrés. La respuesta al estrés supone la activación del eje HPA que junto con los glucocorticoides, de manera sincrónica controlan numerosos sistemas para dar una respuesta física y conductual. La inadecuada activación de este eje podría ser la explicación de las numerosas alteraciones relacionadas con la EPC (Finger, Schuetze y Eiden, 2015; Sithisarn, Bada, Dai, Randall y Legan, 2011).

Teniendo en cuenta las numerosas limitaciones de los estudios en humanos, de las cuales sobresalen las cuestiones éticas y la imposibilidad de planificar ciertos manejos experimentales, la reactividad al estrés se evalúa con modelos animales. En estos se confronta al animal con una situación ansiogénica que varía en grados de intensidad. Existen pruebas de exposición a un conflicto, a estímulos aversivos e inescapables y a productos químicos ansiogénicos, situaciones que generan ansiedad en mayor o menor

grado y permiten analizar las respuestas del sujeto a dicha situación (Costa-Goes, Dias-Antunes y Teixeira-Silva, 2009).

La exposición a un conflicto (una de las formas más leves de estrés) se realiza con los modelos de conducta exploratoria; estos se basan en la tendencia natural de los roedores de explorar un ambiente novedoso. El explorar les facilita la localización de los recursos (alimentación, refugio, oportunidades de apareamiento...) y de los peligros (riesgo de predación, agresión de sus coespecíficos...). El análisis de la exploración, permite evaluar como el animal maneja su ambiente y por ende su capacidad de adaptación (Brown y Nemes, 2008; Konsolaki y Skaliora, 2015; Laarakker, Ohl y van Lith, 2008).

Explorar es el producto del balance entre dos tendencias conflictuantes: las neofílicas y las neofóbicas; la neofilia es la exploración basada en la curiosidad y la neofobia, la evitación de dicha exploración debido al miedo (Hughes, 2007; Salomons et al., 2010). La mayor exploración en áreas abiertas e iluminadas se relaciona inversamente con la ansiedad (Laarakker, Ohl, y van Lith, 2008) y con la mayor capacidad de tomar riesgo (Bailey y Crawley, 2009; Crawley, 2008; Konsolaki y Skaliora, 2015; Mechan et al., 2002).

Existen mas de 30 modelos animales que evalúan la ansiedad a partir de la conducta exploratoria. De estos los más usuales son el de campo abierto, donde se evalúa la libre actividad en una área circular iluminada, cerrada por un muro que le impide escapar; el tablero de agujeros, es una variación del campo abierto; es un cuadrado rodeado por muros, con agujeros en el piso; el laberinto en cruz, tiene dos brazos abiertos y dos brazos cerrados con unas paredes laterales, donde se evalúa la actividad exploratoria en un ambiente novedoso (Hughes, 2007; Peña-Oliver, 2007).

En el tablero de agujeros, se analiza la exploración, la ansiedad, la evaluación del riesgo, la locomoción, la búsqueda de novedad y la activación, lo que le dá una gran ventaja en comparación a la prueba de campo abierto (Hughes, 2007; Peña- Oliver, 2007). Y el laberinto en cruz, por su estructura facilita la valoración separada de la actividad locomotora y la exploratoria-ansiedad (Brunton, 2015; Korte y De Boerd, 2003; Mehan et al., 2007; Mehan et al., 2002). Estos últimos modelos son los preferidos, por su alta validez etológica y la posibilidad que brinda de analizar diferentes índices de la ansiedad.

Para estudiar los efectos de la EPC en la emoción-ansiedad se utilizan estos modelos solos o en combinación; teniendo en cuenta la dosis de cocaína y el tiempo de exposición, como algunos de los factores que se conjugan para producir alteraciones en el desarrollo de las crías. Se han estudiado diferentes dosis de cocaína, en un amplio rango desde 2 mg/kg hasta 80 mg/kg/día, aunque desde 60 mg/kg en adelante es menos frecuente, por la gran toxicidad que tiene la cocaína tanto para la madre como para los hijos (Dow-Edwards, Iijima, Stephenson, Jackson y Weedon, 2014; Magalhães, Summavielle, Melo, Tavares, y Sousa, 2005).

Los efectos son variados dependiendo del tiempo de administración: puede ser pre-apareamiento (Sasakia et al., 2014) durante la gestación y desde la gestación hasta la lactancia (Sithisarn, Bada, Dai, Randall y Legan, 2011). Los estudios pre-apareamiento son de gran interés, porque evalúan los efectos a largo plazo del consumo previo de cocaína sobre el desarrollo de la descendencia o efectos “intergeneracionales”. Con dos dosis de cocaína (15-30 mg/kg, i.p.) administradas a ratas hembra 10 días antes del apareamiento, no se encontraron efectos en los hijos en cuanto a la respuesta de la corticoesterona al estrés de inmovilización. Sin embargo sí se observó en los hijos de estas madres, cuando fueron adultos, alta actividad locomotora después de la

administración de cocaína (15–30 mg/kg) intraperitoneal (i.p.), lo que se denomina mayor sensibilidad psicomotora, de acuerdo a la dosis administrada. Este incremento en la sensibilidad a la cocaína, posiblemente fué originado por la regulación a la alza de los receptores dopaminérgicos D1 (aumento del números de receptores), que son los responsables de las respuestas psicomotoras (Sasaki et al., 2014).

El otro estudio pre-apareamiento se realizó con ratones macho padres, basados en que los hombres son los mayores consumidores de cocaína. Se administró cocaína (20 mg/kg, i.p.) a ratones durante 210 días antes del apareamiento y no se encontraron efectos en la conducta emocional de los hijos adultos, en ninguno de los parámetros observados en el laberinto en cruz, el test de campo abierto, como tampoco se encontró que la cocaína afecto la memoria espacial en el laberinto de agua de Morris (Killinger, Robinson, y Stanwood, 2012).

El laberinto de Morris consiste en una cubeta llena de agua, donde los animales tienen que nadar para localizar una plataforma oculta. Aunque la administración de cocaína pre-apareamiento no afectó ninguno de los índices emocionales y cognocitivos; es interesante conocer las consecuencias de esta condición de consumo, porque puede ser muy frecuente en los humanos y valdría la pena analizarla para conocer el impacto de esta forma de administración en el desarrollo de sus hijos.

La gran mayoría de los estudios sobre los efectos de la cocaína en el desarrollo emocional de la descendencia utiliza la administración de cocaína durante la gestación o administración prenatal, también llamada *in útero*. Thompson, Levitt y Stanwood (2005) realizaron administración prenatal de cocaína (6 mg/kg/día) en conejos adultos y no encontraron alteración en la conducta emocional mediante el test de campo abierto, el de reconocimiento de objetos y el laberinto en Y.

Con dosis más altas de cocaína durante la gestación, las ratas adultas que se sometieron a EPC (30mg/kg/día s.c.) fueron más ansiosas, porque permanecieron menor tiempo en los brazos abiertos del laberinto en cruz y exploraron menos el área central. Frecuentemente se apoyaron en las paredes del test de campo abierto, prefiriendo la oscuridad-protección (Salas-Ramírez, Frankfurt, Alexander, Luine y Friedman, 2010). Los machos fueron más sensibles al tratamiento prenatal, dado que mostraron mayor ansiedad en comparación a las hembras a las que se les administró esta misma dosis. Esta mayor susceptibilidad de los machos, de acuerdo a los autores; es porque existe una diferente modulación tanto de la formación, del crecimiento y de la remodelación de las sinapsis del sistema Nervioso Central (SNC) entre los sexos, de tal forma que administrándoles cocaína durante el mismo período prenatal, esta causa mayor daño en los machos, por lo que la EPC estaría actuando diferencialmente en relación al sexo.

Overstreet et al. (2000) también encontraron que EPC (30mg/kg/día s.c.) durante toda la gestación produjo alta ansiedad social en ratas prepúberes y adultas y alta reactividad al estrés por la magnificada respuesta de sobresalto a los estímulos acústicos. Sin embargo no encontraron efectos del tratamiento prenatal en la ansiedad evaluada en el laberinto en cruz, lo que indica que la cocaína no afecta a todas las formas de ansiedad; altera la respuesta de sobresalto pero no lo hace con ninguno de los índices de conducta exploratoria que se evalúan en el laberinto en cruz.

Sobrian, Marr y Ressman (2003) basados en que la poliadicción es lo más frecuente en las madres adictas, evaluaron los efectos de la Exposición Prenatal a cocaína (20 y 40 mg/kg) y a nicotina EPN (2.5 y 5 mg/kg) solas o en combinación. La exposición prenatal a cocaína 20mg/kg incrementó significativamente el tiempo, el porcentaje de tiempo en los brazos abiertos y la frecuencia de entradas a los brazos abiertos y cerrados. La EPC (40 mg/kg) causó mayor exploración, por el mayor tiempo

y porcentaje de entradas en los brazos abiertos, similar a las ratas expuestas a nicotina (5.0 mg/kg/día). Esta mayor exploración la interpretan como la exhibición de conductas de alto riesgo e impulsividad sobre todo en las hembras viejas. La avanzada edad de las ratas en que se encontraron estos efectos hace pensar que estos son permanentes. La combinación de cocaína 40mg/kg y nicotina 2.5mg/kg no alteró la ansiedad.

Por otra parte Huber, Darling, Park y Soliman (2001) con la misma dosis de EPC 40mg/kg encontraron en ratas adultas, alta ansiedad y disminución en la tolerancia al estrés en el test de nado en agua helada, altos niveles de corticoesterona en el plasma como respuesta al estrés y lento retorno a los niveles basales de esta hormona (lo que indica una respuesta altamente desadaptativa). A estos sujetos con EPC 40mg/kg, les inyectaron agonistas de los N-Metil-D-Aspartato (NMDA), que son los receptores del glutamato, neurotransmisor involucrado en la plasticidad cerebral, el aprendizaje/memoria, el dolor, la atención, por lo que una perturbación en los NMDA producen numerosos daños dada la importancia de estos receptores en el funcionamiento de un individuo. Las ratas respondieron con hipoalgesia al test de retirada de la cola, uno de los test que mide dolor basado en la latencia de la retirada de la cola cuando se le aplica calor, e hiperalgesia en el test del plato caliente, en esta prueba se mide la latencia del retiro de las patas, cuando se ponen en contacto con una superficie caliente. Adicionalmente, determinaron alta densidad de los receptores NMDA en el hipotálamo y el hipocampo, lo que implica daños en estas estructuras involucradas en la emoción y la cognición.

Con una dosis mayor de Exposición Prenatal a cocaína (EPC) 60 mg/kg (s.c.), Magalhães, Summavielle, Melo, Tavares y Sousa (2005) encontraron fuertes trastornos en la conducta emocional de las ratas adultas: estas tuvieron mayor latencia para

explorar en la prueba del campo abierto y alta reactividad emocional, como indicadores de elevados niveles de ansiedad a consecuencia del tratamiento prenatal.

Los efectos sexualmente dimórficos de la cocaína, también se han encontrado en la administración pre y posnatal de cocaína, que incluía administrar cocaína (2 mg/kg/día, i.v.), durante todo el período de gestación y la primera semana de lactancia. Sithisarn, Bada, Dai, Randall y Legan (2011) encontraron que las ratas hembras y los machos prepúberes fueron más ansiosos en el test de campo abierto y únicamente los machos mostraron alta reactividad emocional en respuesta al estrés, producto de alteraciones en el eje HPA causados por la cocaína. Así se encontró que la cocaína pre y neonatal (2mg/kg) produjo ansiedad y alta reactividad al estrés y nuevamente los machos fueron más vulnerables. En este estudio, la administración fue intravenosa (i.v.), por lo que tienen que implantar un catéter para la administración diaria de la cocaína. Al ser este un procedimiento invasivo, que se mantiene durante el prolongado tiempo de administración (todo el desarrollo prenatal y el neonatal temprano), le aumenta el estrés a la madre. Adicionalmente, las crías continúan recibiendo la droga durante el período neonatal temprano. Estos factores pueden potenciar los efectos negativos de la droga sobre la ansiedad.

El estudio, realizado por Hamilton, Czoty y Nader (2011) es el de mayor tiempo de administración de cocaína. A hembras monos Rhesus les suministraron cocaína (1.0 mg/kg) desde antes del apareamiento y se continuaba en la gestación a 8.5 mg/kg, tres veces al día hasta acumular un consumo de $1.092,3 \pm 59.8$ ESM mg/kg. Cuando sus hijos tenían 14 años les evaluaron la conducta emocional; no encontraron efectos ni en la latencia para tocar los objetos nuevos, como tampoco en la actividad locomotora. Estos autores encontraron que la cocaína prenatal no afectó la conducta emocional.

A manera de resumen, en los anteriores estudios acerca de los efectos de la cocaína en la emoción-ansiedad se advierten los efectos tóxicos de esta droga, inclusive en la administración preapareamiento. Cuando se hace durante la gestación, tanto las dosis pequeñas como las altas producen alteraciones en la conducta emocional; se supondría que estas perturbaciones se relacionan directamente con la dosis. Sin embargo, también se citaron investigaciones en que las mismas dosis producen resultados opuestos (efectos ansiolíticos o ansiogénicos), lo que llevaría a pensar en la importancia del tiempo de exposición en combinación con la dosis.

Pero, se le añade otro factor importante que parece influir en los efectos del consumo es el tipo de modelo animal que se utilicen para la evaluación conductual de los resultados de la exposición a cocaína, ya que algunos se ha visto que no son sensibles a los efectos de la cocaína. Los estudios que utilizan alta variedad de pruebas conductuales determinan con mayor claridad los trastornos que la cocaína podría causar en el desarrollo emocional del crías, evaluando a hembras y machos. En la gran mayoría de estas investigaciones son los machos los más afectados, lo que se traduce en una mayor vulnerabilidad a la cocaína en gestación.

Otro aspecto a resaltar es la permanencia de los efectos del consumo de cocaína en el tiempo, ya que estos aparecen no solo tras la exposición prenatal sino también en etapas posteriores como en la prepubertad, la pubertad (Sithisarn, Bada, Dai, Randall y Legan, 2011), en la adultez (Magalhães, Summavielle, Melo, Tavares, y Sousa (2005), o en subsiguientes etapas (Hamilton, Czoty y Nader, 2011) incluso en la vejez (Sobrian, Marr y Ressler, 2003).

8. Propensión a la Depresión: actividad motora o habilidades de afrontamiento del estrés

La EPC produce numerosos problemas en el neurodesarrollo, que después se traducen en alteraciones conductuales importantes, como consecuencia del estrés que ocurre durante periodos críticos de desarrollo cerebral. Reiteradamente se ha encontrado que el estrés temprano produce desramificación de las dendritas, hipertrofia de la proliferación celular, del remodelamiento sináptico, de la neurogénesis y de la apoptosis o muerte celular, lo que podría ser consecuencia de la sobreactividad de las hormonas, de los neurotransmisores y de los diferentes parámetros neuroendocrinos involucrados en el estrés (Brunton, 2015; McEwen, 2007; Vallee et al., 1999).

Estas alteraciones lesionan directamente el hipocampo, la amígdala y altera el principal sustrato neurobiológico que responde al estrés, que es el eje HPA (Frye, Rhodes, Raol y Brooks-Kayal, 2006; Panagiotaropoulos et al., 2004; Vallee et al., 1999), lo que a su vez perjudica permanentemente las capacidades adaptativas del individuo y explica los trastornos de la cognición, la emoción y la conducta tanto en la infancia como en la vida adulta.

Como se anotó anteriormente, la respuesta o reacción al estrés, está regulada principalmente por el eje HPA y la secreción de los glucocorticoides. Los glucocorticoides y sus receptores funcionan con un sofisticado sistema de retroalimentación negativo: El estímulo estresante incrementa la liberación de la hormona liberadora de la corticotrofina (CRH), la cual está regulada por el ácido Gama-Amino-Butírico GABA y sus receptores GABA-A/Benzodiazepínicos, la CRH libera la Hormona-Adreno-Cortico-Trófica (ACTH), los corticoides adrenales como el cortisol y la corticoesterona. Los receptores de los glucocorticoides sienten la presencia de los glucocorticoides en la

sangre y regulan su producción, posiblemente sea el hipocampo la estructura encargada de inhibir la producción de los glucocorticoides (Hertenstein, Verkamp, Kerestes y Holmes, 2006; Nicolaides, Kyrtzi, Lamprokstopoulou, Chrousos y Charmandari, 2015).

Cuando el sujeto responde con altos niveles de cortisol y la retroalimentación negativa de los receptores de los glucocorticoides no funciona, el nivel de glucocorticoides en la sangre se aumenta. Estos niveles elevados dañan la morfología y la fisiología de las neuronas de diferentes estructuras cerebrales, que están involucradas en la emoción, la cognición y la conducta. Por lo que esta alta reactividad o respuesta desproporcionada al estrés genera numerosos desórdenes conductuales, dentro de los que se destacan los trastornos del afecto como la depresión (Boyce y Ellis, 2005; Williams, Lauder y Johns, 2011).

La EPC se asocia repetidamente con depresión en niños y prepúberes (Richardson, Goldschmidt, Larkby y Day, 2013; Williams et al., 2011), sin embargo como lo habíamos anotado anteriormente, la presencia de numerosos factores de riesgo, principalmente la depresión materna producto de la droga, la inadecuada conducta materna, la poliadicción, intensidad y clase de drogas de abuso, el estado de salud materno, los ambientes violentos, el bajo nivel socioeconómico, entre otros impiden conocer claramente el impacto de la cocaína prenatal en la depresión de los infantes.

La depresión es un desorden afectivo que está relacionado con el estrés; porque tanto uno como varios eventos estresantes en la vida favorecen el desarrollo de desórdenes afectivos principalmente de la depresión (Ising y Holsboer, 2006). Y sobretodo cuando la depresión resulta del deterioro de las habilidades de afrontamiento al estrés (Cryan y Slattery, 2007).

Los modelos animales de depresión, en su gran mayoría se basan en la exposición a diferentes clases de estrés ya sea agudo o crónico, estos representan síntomas específicos de algunos tipos de depresión (Bhat, Wani y Ara, 2014; Castagné et al., 2011; Cryan y Slattery, 2007; Geyer y Moghaddam, 2002; Stewart y Kalueff, 2015). De este modo se mide “la respuesta al estrés”, en base a las respuestas fisiológicas (como las del eje HPA y de diferentes neurotransmisores y hormonas), así como de las conductas que se exhiben inmediatamente después de la presencia de la estimulación estresante (Williams et al., 2011).

Para que la prueba en animales sea sensible a la evaluación de la depresión se debe originar un fuerte estrés incontrolable o producir incertidumbre, lo que le ocasiona al sujeto la “falta de control” y esto lo pueda manifestar en diversas respuestas fisiológicas y conductuales que se denominan “respuesta al estrés” (Bhat, Wani y Ara, 2014; Stewart y Kalueff, 2015).

De esta forma existen muchas pruebas de depresión, las que se basan en la compleja sintomatología que se presenta en la clínica, por lo que Bhat, Wani y Ara (2014); Castagné et al. (2011) y Geyer y Moghaddam (2002) presentan numerosos síntomas de la depresión en humanos, de estos identifican los que se pueden reproducir en los modelos animales o en los estudios preclínicos.

En la tabla 4 recogemos los síntomas de la depresión en humanos y los signos conductuales que son posibles de reproducir en las pruebas con modelos animales o en los estudios preclínicos.

Tabla 4. Síntomas de los estados depresivos en los humanos, signos conductuales en animales, pruebas preclínicas (Bhat, Wani y Ara, 2014; Castagné et al., 2011; Geyer y Moghaddam, 2002)

Síntomas Humanos	Signos conductuales	Test Preclínicos		
Depresión de humor	Resignación Desesperación	Nado forzado	Suspensión de la cola	Indefensión aprendida
Disminución del placer	Anhedonia	Consumo de Sacarosa	Autoestimulación Intracraneal (ICSS)	Conducta sexual
		Búsqueda de la novedad	Estrés medio crónico	
Irritabilidad	Agresividad	Comportamiento muricida	Conducta Social	Bulbectomía olfatoria
Cambios en el peso	Peso corporal	Peso corporal	Consumo de agua y alimento	
Perturbaciones del sueño	Arquitectura del sueño	EEG	Ritmos Circadianos	
Alteraciones Psicomotoras	Actividad Locomotora	Medidas de la Actividad		
	Impulsividad	Refuerzo Diferencial de Baja frecuencia (DRL)		
Sentimientos de culpa	No aplicable	No aplicable		
Pobre concentración	No aplicable	No aplicable		
Ideación Suicida	No aplicable	No aplicable		
Pensamientos de muerte	No aplicable	No aplicable		

Dentro de los tests que se utilizan con mayor frecuencia están el test de nado forzado (TNF) realizado por Porsolt. Se basa en colocar a una rata o ratón en un cilindro de agua del cual no puede escapar, sólo tiene que nadar para sobrevivir. Una lucha deficiente en el cilindro de agua se evalúa como un estado de depresión y los antidepresivos incrementan el tiempo de lucha del animal en el agua (Bhat, Wani y Ara, 2014; Cryan y Slattery, 2007).

Este mismo principio se observa en el Test de Suspensión de la Cola (TSC) desarrollado por Cryan y colaboradores (Cryan, Mombereau y Vassout, 2005), porque se tiene en cuenta el tiempo que el animal lucha cuando es suspendido de la cola (Bhat, Wani y Ara, 2014). Al igual que el de Porsolt, una deficiencia en la lucha caracterizada

por la presentación de inmovilidad refleja depresión. Entonces el tiempo que dura inmóvil se constituye como la medida central de la conducta depresiva, tanto en este test como en el de Nado forzado. Los antidepresivos revierten esta inmovilidad y algunos estimulan los intentos de escape (Abelaira, Réus y Quevedo, 2013; Andreasen y Redrobe, 2009; Castagné, Moser, Roux y Porsolt, 2011; Ripoll, David, Dailly, Hascoet y Bourin, 2003).

La inmovilidad es una estrategia de manejo del estrés inescapable, la forma en que se comporta el animal a este estrés nos dice cómo es su capacidad para hacer frente a una situación estresante. En este sentido es una muestra de sus habilidades de afrontamiento al estrés (Castagné et al., 2011). Estas se establecen en la observación y el seguimiento de los movimientos iniciales orientados al escape que presentan los roedores y en la posterior inmovilidad que ellos desarrollan ante este estrés (Cryan, Mombereau y Vassout, 2005).

La inmovilidad, llamada por Porsolt (2000) “desesperación conductual” representa la renuncia o incapacidad de seguir esforzándose y el déficit en la persistencia en las conductas de escape, también podrían representar el “atrapamiento” y la hipoactividad que se encuentra en la depresión en humanos. En los roedores, estas conductas estarían representadas por la conducta de congelamiento ante la presencia de un depredador. En el caso del test es el resultado de la incapacidad de escaparse de una situación aversiva y se observa después de una lucha relativamente prolongada. Además del tiempo de inmovilidad Porsolt (2000) y Cryan et al. (2005) recomiendan evaluar la energía y la fuerza de los movimientos, porque esto brinda mayores puntos de referencia para analizar cómo el animal maneja el estrés y así obtener una amplia perspectiva de las habilidades de afrontamiento del sujeto. Y también para lograr un extenso perfil de la potencia antidepresiva de algunos medicamentos.

Sin embargo, cuando Cryan et al. (2005) examinaron los estudios con el Test de Suspensión de la Cola (TSC) destacaron la falta de consistencia entre el tiempo de inmovilidad y la energía; ya que se pueden dar cualquiera de los siguientes resultados: pueden disminuir el tiempo de inmovilidad y la energía, o disminuir la inmovilidad e incrementarse la energía, inclusive no afectar a ninguno de estos parámetros en este test. Como es el caso del litio, el cual en este test no afecta ni a inmovilidad ni la energía y en la clínica se ha visto que es muy efectivo para el control del trastorno bipolar, como regulador del estado de ánimo y algunas clases de depresión (Katzung, 2010).

Estos autores revisaron en numerosos estudios los efectos de diferentes grupos de antidepresivos, antipsicóticos, estimulantes y relajantes evaluados con el test de suspensión de la cola (TSC). Comenzando con los *antidepresivos*, de la clase Tricíclicos como la imipramina y la desimipramina se encuentra disminución en el tiempo de inmovilidad, pero no todos los de este grupo porque la amitriptilina no afecta el tiempo de inmovilidad en ninguna dosis probada. La fenelcina, (antidepresivo IMAO) disminuye el tiempo de inmovilidad e incrementa la energía y la fuerza de movimientos.

Los antidepresivos clásicos, excepto la desimipramina y la velafaxina incrementan significativamente la energía. La antalarmina disminuye la inmovilidad y aumenta la energía de forma dosis-dependiente. Los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS) como la fluoxetina, paroxetina y setralina reducen el tiempo de inmovilidad (Cryan et al., 2005).

Los *tranquilizantes* como las benzodiazepinas, el diazepam, el clordiazepoxido y el clobazán incrementan la duración de la inmovilidad y disminuyen la energía y la fuerza de los movimientos. Sin embargo, la buspirona aumenta la inmovilidad sin afectar la energía y la fuerza de los movimientos. Hasta el momento no se encuentra una

explicación respecto del porque los ansiolíticos incrementan la inmovilidad y disminuyen o no afectan la fuerza y la energía (Cryan et al., 2005).

Los *antipsicóticos* como el haloperidol y la clozapina incrementan de manera dosis-dependiente la duración de la inmovilidad. Específicamente, el haloperidol no cambia la energía y la fuerza de movimientos, mientras que la clozapina que posee efectos de relajación muscular disminuye la energía y la fuerza de movimientos en dosis altas (≥ 30 mg/kg).

Los *estimulantes* como la D-anfetamina y los relajantes musculares como el baclofen, se comportan de manera similar a los antidepresivos: disminuyen la duración de la inmovilidad, pero no cambian la energía y la fuerza de los movimientos. La nicotina y el metilfenidato no alteraron ninguno de estos parámetros (Cryan et al., 2005); pero Castagné et al. (2011) encontraron que 1 mg/kg de nicotina disminuía la inmovilidad, sin alterar la fuerza y la energía.

Así se observa la falta de solidez respecto los efectos de los grandes grupos de fármacos en el TSC, por lo que el índice más importante sigue siendo el tiempo de inmovilidad y la energía está supeditada a este. Para la depresión, en el que el síntoma conductual es la resignación se utilizan el test de la indefensión aprendida, donde al animal se lo coloca en una serie de estímulos negativos inescapables ante los cuales presentara indefensión, es decir no exhibirá conductas de escape. También están el test de nado forzado y el test de suspensión de la cola (ya descritos anteriormente). Estos test permiten evaluar las alteraciones psicomotoras, como uno de los síntomas de la depresión, enfocándose en la energía y la fuerza de los movimientos como índices separados de actividad motora (Castagné et al., 2011).

A modo de resumen, el TSC mide la reactividad al estrés agudo inescapable y puede ser útil para evaluar las habilidades de afrontamiento o la respuesta al estrés con

el análisis del tiempo de inmovilidad, de la energía y la fuerza de movimientos, al igual que con el test de nado forzado (Ribeiro y Pupo, 2015). Castagne et al. (2011) lo equiparan con la resignación y otros autores con la anhedonia (Overstreet et al., 2000). Aunque la anhedonia (como uno de los síntomas más preponderantes en la depresión) también se mide con el test de preferencia de la sacarosa; este test se basa en la predilección de los roedores por los alimentos o las soluciones dulces, la reducción de esta preferencia se califica como anhedonia y se revierte con antidepresivos (Richardson, Goldschmidt, Larkby y Day, 2013).

La alta frecuencia de investigaciones donde asocian la EPC con depresión (Richardson, Goldschmidt, Larkby y Day, 2013; Williams et al., 2011) la explican por las alteraciones permanentes inducidas al transportador específico de la 5HT (SERT), de la dopamina (DAT) y el de la norepinefrina (NET), los que son responsables de la recaptación de estos neurotransmisores. Las alteraciones en los transportadores reducen los niveles de la 5HT, DA y NA, como también de la actividad del eje HPA (Williams et al., 2011).

Estos neurotransmisores al igual que el eje HPA tienen un papel fundamental en el desarrollo pre y posnatal del sistema neuro-endocrino, por lo que las modificaciones en estos sistemas durante el desarrollo embrionario-fetal y posnatal temprano podrían originar las diferentes alteraciones en los dominios cognitivo, emocional, afectivo y comportamental relacionadas con la EPC (Harvey, 2004; Lambert y Bauer, 2012).

Los modelos animales nos permiten aclarar numerosos factores que están incidiendo en la cadena exposición prenatal a cocaína (EPC) y la depresión. Sin embargo en los diferentes estudios preclínicos donde analizan esta cadena se encuentran resultados contradictorios.

Wang et al. (2013) encuentran sintomatología depresiva como producto de la EPC 20mg/kg, dos veces al día (b.i.d.) administrada desde el día 8 al 18 de gestación. La depresión se identificó en el mayor tiempo de inmovilidad que exhibieron los ratones sometidos a la cocaína, en comparación al control durante el test de suspensión de la cola. De igual forma Overstreet et al. (2000) reportaron que la EPC (15 mg/kg/ b.i.d) durante los 20 primeros días de gestación incrementó la inmovilidad en el Test de Nado Forzado (TNF) en ratas hembras y machos evaluadas a los 60 y 120 días de edad.

Adicionalmente Sobrian, Marr y Ressler (2003) encontraron en ratas adultas hembras y machos con EPC 40 mg/kg/día, durante los 20 primeros días de gestación, mayor anhedonia a los 12 meses de edad, por medio del test de preferencia de sacarosa. De igual forma la combinación de cocaína 40mg/kg y nicotina 2.5mg/kg, pero no se obtuvieron efectos notables con la dosis de cocaína 20mg/kg/día.

También Hansen-Trench y Barron (2005) con ratas expuestas prenatalmente a cocaína 60 mg/kg/día y probadas a los 21 y 60-70 días de edad; encontraron incremento en la inmovilidad en el TNF, es decir, estas ratas lucharon menos tiempo para escapar que las del grupo control, lo que se traduce en hiporresponsividad al estrés.

Al contrario de los experimentos anteriores, Sithisarn et al. (2011) encontraron en ratas adultas con exposición pre y postnatal a cocaína 2 mg/kg/día vía intravenosa (i.v.) desde el día 8 de gestación al 5 neonatal (pre y posnatal temprano), menor tiempo de inmovilidad en el TNF, en comparación al control.

De igual forma Bilitzke y Church (1992), en esta misma prueba encontraron en ratas a los 120 días de edad, que la EPC 80 mg/kg desde el día 7 al 20 de gestación redujo la inmovilidad en comparación al control. Al igual que el estudio de Molina, Wagner y Spear (1994), también encontraron que las ratas con EPC fueron menos inmóviles o lucharon más para escapar que el control en el TNF.

De esta forma, no podemos afirmar con certeza que la administración de cocaína *in útero* produce o no produce depresión, ya sea evaluado en la anhedonia o con el mayor tiempo de inmovilidad que se encuentra en el TSC o el TNF. No hay claridad con la dosis y sus efectos, como tampoco respecto a la vía de administración, ni tampoco se encuentra una clara asociación con el tiempo de gestación en que estuvieron expuestos los roedores.

La alta variabilidad de todos los factores anteriormente enumerados en los diferentes estudios, no permite la comparación de los resultados, lo que a su vez imposibilita determinar los efectos de la cocaína prenatal.

9. Aprendizaje espacial y aprendizaje reversivo

Dentro de los dominios que se afectan por la EPC, está el cognitivo, en el que se encuentran grandes variaciones: desde la reducción de la función cognitiva en general (Singer et al., 2004), retraso mental (Henry, Sloane y Black-Pond, 2007), hasta alteraciones menores pero no menos graves como fallas en el lenguaje, en la memoria espacial y en la atención, déficit atencional con y sin hiperactividad (Linares et al., 2006), problemas de aprendizaje, impulsividad, trastorno desafiante oposicional (Henry et al., 2007), incluso mayor vulnerabilidad para el consumo de drogas (Sihna, 2008).

El dominio cognocitivo es uno de los más vulnerables a la EPC. Esto se observa en la alta frecuencia de perturbaciones encontradas en los hijos de madres que consumieron cocaína durante la gestación como: fallas en la atención, déficit atencional con y sin hiperactividad, impulsividad y diversos problemas en el funcionamiento ejecutivo (Magri et al., 2007; Rasmussen, 2005). Además de las dificultades en el

aprendizaje determinadas desde la edad escolar hasta la adolescencia (Henry et al., 2007; Linares et al., 2006).

Los resultados acerca del efecto de la EPC, se obtienen principalmente de modelos animales, ya que estos permiten determinar con mayor claridad el impacto de la cocaína prenatal en diversos índices de la cognición, desde las habilidades más básicas como el aprendizaje y memoria espacial, hasta habilidades más complejas como el funcionamiento ejecutivo.

El aprendizaje se define como el cambio relativamente estable de la conducta o de la cognición producto de la experiencia. Por su parte la memoria se entiende como el proceso por el cual los nuevos conocimientos son codificados, almacenados y recuperados (Muñoz-Marrón y Periañez-Morales, 2012). Tanto el aprendizaje como la memoria le sirven al organismo para relacionarse con el mundo, adaptarse y sobrevivir (Baddeley, 2012); por lo que las variaciones en la conducta a lo largo del tiempo, producto del aprendizaje y la memoria, se hacen con el objetivo de adaptarse continuamente a su entorno.

El aprendizaje y la memoria espacial se relacionan con la capacidad de adquirir y retener información, para establecer relaciones de asociación con el ambiente. Esto le permite al organismo conocer y orientarse en el espacio en que se desarrolla con el fin de manejarlo, donde estaría dirigiendo sus conductas a disminuir sus riesgos de predación, a conocer los sitios de protección, de consecución de alimento, de búsqueda de pareja etc., y diversas situaciones que le ayudan a garantizar su supervivencia. El aprendizaje y la memoria espacial incluyen desde las acciones más simples hasta las más complejas, como conocer y desarrollar diferentes rutas de escape o de conseguir una meta (Shettleworth, 2010), acciones que se comparten entre animales y humanos.

El entorno no es fijo, constantemente está cambiando, lo que le exige al animal permanentemente reorganizar sus conductas para desenvolverse adecuadamente en su hábitat (que incluye el espacio). Esto implica tener adecuadas habilidades de navegación espacial, para conocer apropiadamente su ambiente. La navegación espacial muestra la capacidad de los animales para adaptar su comportamiento a un contexto determinado; se sirve de la información multimodal detectada por el animal y de su estado interno en un momento específico. Para esto existen dos procesos simultáneos (a) la representación espacial del medio ambiente (componente declarativo), que le ayuda al animal a codificar las relaciones espacio-temporales entre las señales o los eventos ambientales y (b) la adquisición de un comportamiento motor adaptado al contexto, para que la navegación se lleve a cabo (componente procedimental). Estos procesos le permiten la ejecución de una óptima trayectoria (directa) hacia un sitio específico o hacia una meta reforzante (Burguière et al., 2005).

Para esto se sirve de la *memoria de trabajo*, esta clase de memoria se define como el almacenamiento a corto plazo, que implica además, la manipulación es decir la utilización de esta información. A diferencia de la memoria a corto plazo, que se refiere a la acumulación temporal de la información, la memoria de trabajo es la retención de la información con una finalidad funcional, como realizar una acción y utilizarla en la resolución de problemas (Baddeley, 2012).

El organismo recibe información del ambiente a partir de las diferentes modalidades sensoriales, pero quien las organiza es la corteza prefrontal. La *memoria de referencia* es la información guardada por períodos prolongados (Llinas, 2003) sirve para interiorizar las propiedades del mundo externo, por lo que se dice que es la capacidad de recordar el mundo particular de cada individuo y representa todos los aprendizajes individuales durante el desarrollo. Ésta es una memoria que facilita la

predicción de acciones futuras y se constituye esencial para la supervivencia del organismo (Llinas, 2003).

Como se sabe, la memoria de referencia puede ser de corto y largo plazo dependiendo de los eventos; a su vez se divide en implícita y explícita. La explícita es declarativa consciente; se basa en el recuerdo de las cosas o eventos como caras, nombres de objetos, experiencias. Su recuperación es voluntaria, acompañada de la conciencia de haberlo recordado.

La *memoria implícita, no declarativa e inconsciente*, es la recuperación del recuerdo no consciente, no intencional. Normalmente se refleja en las rutinas para efectuar una actividad aprendida o una habilidad, la que hace posible efectuar algo sin conciencia de haberlo aprendido (Llinas, 2003). Dentro de la memoria implícita están el aprendizaje emocional, los condicionamientos por miedo y el aprendizaje de categorías. El aprendizaje de categorías es la capacidad de aprender a identificar y clasificar objetos según sus características o propiedades deducidas.

La memoria implícita está principalmente controlada por la amígdala y la explícita por el hipocampo y la corteza prefrontal (Llinas, 2003). Este tipo de memoria informa al organismo las propiedades predictivas de los eventos, tanto positivos como negativos. Los organismos necesitan moverse activamente dentro de un mundo externo para interiorizar las propiedades sobresalientes en su espacio funcional propio. Es así como la filogenia otorga la capacidad y la ontogenia la perfecciona (Llinas, 2003).

El *aprendizaje reversivo* consiste en el apareamiento repetido de una acción con un nuevo refuerzo, donde los sujetos aprenden que las contingencias de apareamiento con el refuerzo anterior ya no son efectivas. Se comienza con la discriminación del refuerzo en un aprendizaje inicial, posteriormente se le cambian las contingencias y el sujeto debe darse cuenta que mantener la respuesta previamente aprendida es inútil, por

lo que se vé obligado a presentar nuevas respuestas para recuperar las contingencias. Así, el aprendizaje reversivo es una medida de flexibilidad de respuesta, también llamada flexibilidad cognitiva o conductual, control cognitivo, control inhibitorio, control de impulsos, respuestas de inhibición e inhibición conductual (Izquierdo y Jentsch, 2012).

En el aprendizaje reversivo se destaca la habilidad del individuo para adaptarse a los cambios en las contingencias de refuerzo, lo que sucede continuamente en el ambiente. Las diferencias individuales se basan en gran medida por el grado de flexibilidad de las respuestas durante el aprendizaje reversivo, esto es de gran importancia para entender la conducta normal y el temperamento. A manera de ejemplo, la propensión a tomar pobres decisiones sin considerar las consecuencias, son características del pensamiento y de la personalidad impulsiva (Izquierdo y Jentsch, 2012; Kolb y Gibb, 2015).

La falta de control ejecutivo o un mal funcionamiento ejecutivo se manifiesta en la impulsividad, que se caracteriza por acciones no planificadas y rápidas, que pueden ser de alto riesgo o inapropiadas a la situación, lo que generalmente resulta en consecuencias indeseadas (Crews y Boettiger, 2009; Kolb y Gibb, 2015).

La impulsividad, en primera instancia es el producto de una deficiente atención y sistema de supresión de respuestas; por lo que existe una inadecuada evaluación de las consecuencias, acompañada de la inhabilidad para rechazar el refuerzo inmediato e incapacidad de postergar el refuerzo. En la toma de decisiones, la atención se centra en la selección de la alternativa más propicia para obtener unos resultados esperados; con la repetición las decisiones se aprenden y se requiere menos atención, por lo que pueden llegar a ser más rápidas, pero no impulsivas. La impulsividad no requiere atención

contiene urgencia sin premeditación, con frecuencia incluye la búsqueda rápida de sensaciones (Crews y Boettiger, 2009).

La impulsividad es un índice de vulnerabilidad biológica para numerosos desórdenes, que se manifiestan en el ámbito emocional, cognoscitivo y conductual. Como el déficit atencional como hiperactividad, el desorden de control de impulsos, donde se incluye el abuso de sustancias en sus diferentes fases: iniciación o adquisición, escalada y restablecimiento (Izquierdo y Jentsch, 2012; Perry y Carroll, 2008; Trksak, Glatt, Mortazavi y Jackson, 2007).

El funcionamiento o control ejecutivo interviene en el pensamiento abstracto, en la adquisición de reglas, en las habilidades de solución de problemas, en la dirección de la conducta hacia un objetivo, en la anticipación, en la planeación estratégica, en la flexibilidad y en el control de la interferencia, lo que implica la iniciación de las acciones apropiadas y la inhibición de las inapropiadas.

En modelos animales se emplean paradigmas de aprendizaje reversivo, para cuantificar la conducta impulsiva y la falta de flexibilidad cognitiva entre las especies (Izquierdo y Jentsch, 2012). En este sentido, el aprendizaje reversivo es una medida de flexibilidad porque se altera la asociación de estímulos aprendidos inicialmente y se requiere que el sujeto haga una nueva asociación, para lo cual se utilizan laberintos como el Y, el T, el radial de ocho brazos, el laberinto de Barnes y el laberinto de agua de Morris. En los laberintos, el animal debe recorrer un espacio para obtener una meta, los mas simples son los laberintos en Y o en T, los cuales tienen dos opciones, si no lo consiguen en un lado, lo harán en el otro. En cambio el Laberinto radial de 8 brazos obliga al sujeto a aprender a decidir entre las 8 opciones, cuál es la correcta y a aprender una ruta de navegación espacial (Brigman et al., 2010; Harrison, Reiserer, Tomarken y Mc Donald, 2006; Navarrete et al., 2008; O'Tuathaigh et al., 2007).

El laberinto de Barnes, que consiste en un tablero circular con agujeros alrededor, uno de estos tiene adosado una caja oscura y protegida donde el roedor escapa y se protege de la luz brillante que esta en el centro del laberinto. El sujeto debe aprender la ruta de escape utilizando sus habilidades de navegación espacial. Evalúa en roedores, la memoria de trabajo, de referencia, de corto y largo plazo, así como el aprendizaje y la memoria espacial y el aprendizaje reversivo. En este último se determina el funcionamiento ejecutivo, específicamente la flexibilidad cognitiva (Brigman, Graybeal y Holmes, 2010; Coleman et al, 2014; Navarrete et al., 2008; O'Tuathaigh, Rosenfeld y Ferguson, 2014). Es una variación del laberinto de agua de Morris, descrito anteriormente, este implica considerablemente menos estrés. Estos dos laberintos se basan en los mismos principios, por lo tanto los dos evalúan el aprendizaje y la navegación espacial (O'Tuathaigh et al., 2007). Los animales se orientan eficientemente en el espacio mediante su capacidad de establecer asociaciones entre estímulos ambientales. La tarea es aversivamente motivada, como es el caso de escapar de una estimulación aversiva que puede ser el agua o en Barnes la luz en área central, lo que causa cierto grado de estrés y los motiva a buscar la plataforma o la caja de escape.

En los estudios preclínicos con la EPC mediante una gran variedad de laberintos, consistentemente han mostrado un alto impacto negativo de la EPC en el aprendizaje y la memoria tanto en adquisición, reversión y extinción; aunque estos efectos son diferenciales en cuanto a estas tres fases.

Thompson, Levitt y Stanwood (2005) con EPC (6 mg/kg/día) en conejos, en el laberinto en Y encontraron deterioro en la alternación espontánea entre uno y otro brazo. De igual forma Meunier et al. (2004), en ratas hembras y machos jóvenes (30-41 días de edad) con EPC 20 mg/kg i.p., desde el día 17-20 de gestación, además de la deficiente ejecución en la alternación en el laberinto en Y, encontraron menor tiempo de

búsqueda en el cuadrante donde se situaba la plataforma en el laberinto de agua de Morris.

Este detrimento también lo confirmaron Bashkatova et al. (2005) en este laberinto, solo que los efectos fueron visibles únicamente en las ratas machos jóvenes. El deterioro en la alternación revela un déficit en la atención y en la memoria a corto plazo, en la de trabajo y en la espacial como consecuencia de la EPC. Salas-Ramírez et al. (2010), en ratas macho adultas, sometidas a EPC 30mg/kg/día s.c, también observaron fuertes deficiencias en la memoria visual y espacial, en el laberinto de agua.

Magalhães et al. (2005) determinaron que las ratas adultas con EPC 60 mg/kg (s.c.) tenían considerables dificultades para aprender del ambiente novedoso, en una prueba de exploración. En estas pruebas a medida que transcurre el tiempo la exploración desaparece por la habituación (una forma simple de aprendizaje). Los déficits en la habituación en estas ratas posiblemente se debieron a que la EPC altera las estructuras y el funcionamiento de las vías serotoninérgicas 5HT y dopaminérgicas DA del sistema límbico, principalmente de la amígdala y del núcleo acumbens (Magalhães et al., 2005). Aunque Dow-Edwards et al. (2014), con la misma dosis de EPC 60 mg/kg, no encontraron que la cocaína prenatal afectara la cognición, en una prueba de condicionamiento de lugar.

Heyser, Spear y Spear (1995) encontraron que las ratas hembras y machos adultos con EPC40mg/kg/día se demoraron más tiempo y recorrieron mayor distancia para alcanzar la plataforma en el primer día de adquisición. Adicionalmente los machos con EPC presentaron mayor latencia y distancia para alcanzar la plataforma en la nueva localización (reversión) en el primer ensayo, en comparación a las hembras.

Sin embargo, estas diferencias iniciales desaparecieron en los siguientes ensayos, lo que indica que la EPC afecta levemente, la capacidad de adquirir aprendizaje de

tareas espaciales complejas y fuertemente el aprendizaje reversivo, porque estos sujetos fueron persistentes con el reforzamiento previo. A pesar de las diferencias de los grupos con EPC en los ensayos iniciales en la adquisición y en la reversión, no presentaron diferencias al final del tratamiento, lo que implica que estos sujetos necesitan mayor entrenamiento para el aprendizaje de conductas complejas. Y los machos fueron más sensibles a las consecuencias de la EPC.

El impacto negativo de la cocaína en el aprendizaje se encuentra incluso con la exposición posnatal (cocaína 50 mg/kg/día s.c. desde el día 11 a 20 de edad). Las ratas adultas en el laberinto radial de ocho brazos tuvieron más errores y mayor latencia en los primeros 10 ensayos de entrenamiento (adquisición). Durante los primeros cinco ensayos del aprendizaje reversivo, tuvieron mayor número total de errores. Cuando retomaron la tarea que había sido aprendida inicialmente, las hembras con EPC realizaron más errores en comparación a los machos tratados. Lo que demuestra que la administración temprana de cocaína puede dañar el aprendizaje espacial en adultos y las hembras fueron más sensibles a estos efectos (Melnick, 2001).

Garavan et al. (1997) encontraron en ratas macho adultas, con EPC desde el día 8-20 de gestación, déficits en la reversión en las tareas de selección triple sin efectos notables en la adquisición, por medio de la prueba de selección olfatoria doble y triple. En esta prueba el sujeto tiene o dos o tres olores diferentes con cada uno de los cuales asocia una ruta de navegación espacial que lo puede conducir a una meta. Los déficits encontrados en la reversión de este aprendizaje, lo interpretaron como una perturbación en los procesos de seriación compleja (cuando eran más de 2), en la memoria de trabajo y una mayor susceptibilidad a la interferencia proactiva causado por la EPC.

Brunzell, Coy, Ayres y Meyer (2002), con EPC 40 mg/kg, observaron en ratas adultas que los machos lograron el condicionamiento aversivo más rápido y con mayor

ansiedad, sin embargo la extinción fue más lenta que la de las hembras con la misma dosis de EPC. Nuevamente encontraron que los machos fueron más vulnerables a los efectos de la cocaína.

Kabir, Katzman y Kosofsky (2013) encuentran los mismos resultados que los anteriores, los ratones macho adultos con EPC 40 mg/kg/día desde el día 8-17 de gestación, difícilmente lograron la extinción del miedo condicionado, pero esto no se encontró en el condicionamiento del miedo. La dificultad en lograr la extinción, también se encontró en el estudio de Hamilton, Czoty y Nader (2011), con monos macho sometidos a EPC con una dosis inicial de 1.0 mg/kg, que se incrementaba durante la gestación hasta 8.5 mg/kg, con una dosis media acumulativa de $1.092,3 \pm 59.8$ ESM mg/kg. Estos monos fueron inicialmente entrenados a responder a una tecla de la derecha o de la izquierda, cuando la luz se encendía y mostraba la disponibilidad del alimento. Una vez se alcanzó el criterio de aprendizaje se realizó la extinción de esta respuesta, únicamente los machos requirieron numerosas sesiones para lograr la extinción de esta respuesta.

Trksak et al. (2007) basados en los resultados de su metanálisis, encontraron leves efectos de la EPC en la adquisición del aprendizaje espacial de ratas adultas evaluadas en el laberinto de agua de Morris, cuando se probaba sobre múltiples días o en varios ensayos. La mayor latencia y la distancia recorrida para alcanzar la plataforma de los sujetos con EPC, se notaban únicamente en el primer día de la adquisición, lo que desaparecía cuando se promediaban todos los ensayos. En la adquisición del aprendizaje espacial, la rata utiliza estrategias de aprendizaje de secuencias motoras usando diferentes señales proximales mediante las que conforma su navegación espacial; estas señales le permiten recordar la posición de escape (la plataforma o la caja de escape) de la estimulación aversiva que puede ser el agua o una luz brillante. Esta respuesta es

llamada por algunos como certeza espacial (Trksak et al., 2007). La EPC induce déficits en la eficiencia del aprendizaje espacial, más que en la capacidad de lograr aprendizajes complejos; afecta levemente la adquisición, sin embargo trastorna de forma importante la reversión y la extinción de estos aprendizajes (Trksak et al., 2007).

Los trastornos en la reversión y la extinción implican daños en la flexibilidad cognitiva, por la alta persistencia del condicionamiento previo y tanto la dificultad de adquirir nuevas contingencias como de perder las anteriores (extinción). A esto se le suma la incapacidad de inhibir la impulsividad (Badanich, Becker y Woodward, 2011; Coleman et al., 2014). Estas conductas son dependientes de la corteza prefrontal y del hipocampo, por lo que posiblemente se encuentren perturbaciones persistentes a nivel molecular en estas estructuras cerebrales (Brunzell, Coy, Ayres y Meyer, 2002; Kabir, Katzman y Kosofsky, 2013; Kolb y Gibb, 2015).

La EPC altera las estructuras como la corteza orbitofrontal, la amígdala, el hipocampo, el núcleo accumbens, así como el funcionamiento de las vías serotoninérgicas 5HT, dopaminérgicas DA, Noradrenérgicas y Adrenérgicas principalmente, además de las de otros neurotransmisores que interactúan con la cocaína como las glutaminérgicas y colinérgicas (Magalhães et al., 2005). Asimismo la EPC produce daño en diversas estructuras y vías del Sistema Nervioso por el estrés oxidativo, o sea por el desequilibrio de oxígeno reactivo y de la capacidad de su sistema de reparar el daño resultante de la utilización del oxígeno. El desequilibrio puede causar toxicidad por la producción de peróxidos y radicales libres que dañan a todos los componentes celulares, incluso puede producir apoptosis o muerte celular, lo que puede ser el producto de la EPC (Bashkatova et al., 2005).

10. Consumo de drogas

Dentro de las alteraciones relacionadas con la Exposición Prenatal a Cocaína (EPC), como se encuentra en la tabla 2; está la mayor vulnerabilidad o el riesgo del abuso de drogas durante la adolescencia o la adultez joven (Bennett, Bendersky y Lewis, 2007; Lester et al., 2012; Minnes, et al., 2014; Rocha, Mead y Kosofsky, 2002). No obstante, la presencia de numerosas variables biológicas y ambientales que inciden simultáneamente en el abuso de drogas confunde el impacto de la exposición a cocaína en gestación, sobre la posterior vulnerabilidad a la conducta adictiva. Por lo que valiéndonos de los estudios con modelos animales se pueden aclarar los factores que modulan esta mayor susceptibilidad para el abuso de droga en personas con EPC (Dow-Edwards et al., 2014; Estelles et al., 2006).

El abuso de drogas es un comportamiento complejo y multifactorial, que se caracteriza predominantemente por: a) La búsqueda y el consumo compulsivo de drogas. b) La pérdida del control para limitar o detener su consumo y, c) Los estados emocionales negativos, como depresión, ansiedad, irritabilidad cuando no ha podido proveerse de la droga – dependencia (Koob, 2006).

El abuso de drogas implica conducta impulsiva, ya que el consumir le facilita una rápida respuesta sin reflexión, con imposibilidad de retrasar o discontinuar el refuerzo inmediato, además presenta fallas en la memoria de trabajo y en la toma de decisiones. Existe un débil control inhibitorio, el sujeto pasa por alto numerosos aspectos dentro de la decisión, que debía haber tenido en cuenta; con el resultado de continuar el consumo o la autoadministración, sin pensar en la evitación de las posibles consecuencias negativas del uso de la droga (Crews y Boettiger, 2009).

En ese sentido, existe una alta relación de la impulsividad con el abuso de drogas, donde prima la selección de un pequeño refuerzo inmediato frente a postergar esta decisión para conseguir uno mayor. Sin embargo, no está claro si la impulsividad precede al abuso de drogas o el abuso de drogas influye en la impulsividad.

Los déficits característicos de los adictos son similares a los de las personas con daño frontal, por lo que se ve como las funciones ejecutivas están implicadas en anular las respuestas que han sido automáticamente elicitadas o en el control de la impulsividad (Crews y Boettiger, 2009; Kolb y Gibb, 2015). Y de alguna forma sugieren que la EPC podría alterar el normal funcionamiento del lóbulo frontal.

Los modelos animales permiten estudiar en un ambiente controlado diversos factores biológicos y ambientales que podrían estar involucrados en la adicción a las drogas (Bardo y Bevins, 2000), para esto se han utilizado diversos modelos como el de *La Preferencia de Lugar Condicionada* (PLC). Este es un modelo de administración forzada con el que se evalúan los efectos reforzantes de las drogas; mediante el condicionamiento clásico se asocian las propiedades reforzantes de la(s) droga(s) a un contexto específico. Una vez se haya logrado el condicionamiento, el animal permanecerá más (mostrando su preferencia), o menos tiempo (su aversión), en el lugar donde se le administró la droga.

Este modelo es útil para representar el comportamiento de búsqueda de drogas (Estelles et al., 2006; Gancarz, 2011; Malanga y Kosofsky, 2003; Mustaka y Kamenezky, 2006) y permite analizar la variación de la sensibilidad al refuerzo de las drogas, lo que es fundamental para la adquisición y el mantenimiento de la adicción (Estelles et al., 2006; Rocha, Mead y Koosfky, 2002).

Los estudios de PLC realizados con la EPC muestran diferentes resultados. En unos no se encuentra que la EPC altere las propiedades reforzantes de la cocaína o de

otras drogas de abuso, ni que aumente las conductas de búsqueda de droga (Heyser, Goodwin, Moody y Spear, 1992; Heyser, Miller, Spear y Spear, 1992, citados por Malanga y Kosofsky, 2003); (Estelles et al., 2006; Malanga, Pejchal y Kosofsky, 2007). Sin embargo, en otros estudios sí se logran desarrollar la PLC con ciertas dosis EPC 30mg/kg y no de 60 mg/kg (Dow-Edwards et al., 2014), o 25 mg/kg y no 50mg/kg (Estelles, Rodríguez-Arias, Maldonado, Aguilar y Miñarro, 2006 b). Por lo que la hipótesis de que la EPC altere las propiedades reforzantes de las drogas, no es del todo consistente, ya que debería ser de forma dosis-relacionada y lo que se ha encontrado es que con las dosis menores si desarrollan la PLC y las mayores no.

El otro modelo es el de la *actividad motora*, este modelo analiza el incremento de la actividad motora inespecífica o general después de la aplicación repetida de un estimulante. Esto se llama *sensibilización motora*, este es un proceso de aprendizaje no asociativo, en el que por la administración repetida de una droga, resulta en la amplificación progresiva de una respuesta motora (Estelles, Rodríguez-Arias, Maldonado, Aguilar y Minarro, 2005). Este modelo facilita analizar la recaída o el restablecimiento del consumo, que es menos fuerte que el *craving* (Gancarz, 2011; Malanga y Kosofsky, 2003).

En la tabla 5 resumimos los estudios revisados por Malanga y Kosofsky (2003) de la sensibilización motora o aumento de la actividad motora producto de la administración repetida de una droga, en este caso se revisará la sensibilización motora producto de la Exposición prenatal a cocaína. La mayor sensibilización producto de la EPC está relacionada con la posterior vulnerabilidad al consumo de drogas.

Tabla 5. Investigaciones de la relación Exposición Prenatal a Cocaína y la sensibilización motora

Incremento de la Actividad locomotora	
La EPC incrementa la actividad locomotora espontánea, no inducida por la droga en animales (ratas y ratones) adultos	Estelles, Rodríguez-Arias, Maldonado, Aguilar y Minarro (2005); Hutchings, Fico y Dow-Edwards (1989); Lyon y McClure (1994); Malanga, Ren, Guerriero y Kosofsky (2009); Riley y Foss (1991); Vorhees et al. (1995).
La EPC sola o con Anfetaminas incrementa la actividad locomotora o las conductas estereotipadas como respuesta a la cocaína.	Peris, Coleman-Hardee y Millard (1992)
En ratas con EPC se encuentra débil sensibilización locomotora con repetidas dosis de anfetaminas.	Glatt, Bolanos, Trksak, Crowder-Dupont y Jackson (2000)
La <i>morfina</i> y los <i>opiáceos</i> incrementaron la actividad locomotora espontánea, en sujetos con EPC. La EPC aumentó la sensibilidad a los efectos analgésicos.	Laviola, Fiore, Loggi y Alleva (1994); Goodwin, Moody y Spear (1993)
Sin efectos	
La EPC no afectó la actividad locomotora espontánea La EPC no desarrolló la sensibilidad a la analgesia de la morfina y otros opiáceos	Heyser, Rajachandran, Spear y Spear (1994); Kunko, Moyer y Robinson (1993); Kunko, Wallace y Robinson (1996)
Disminución de la Actividad locomotora	
La EPC decrementó la actividad locomotora espontánea	Miller y Seidler (1994); Sobrian et al.(1990); Tilakaratne, Cai y Friedman (2001).
La repetida exposición a cocaína, disminuyó la sensibilización locomotora en ratones con EPC	Byrnes, Pritchard, Koff y Miller (1993)

De esta forma se observa la falta de consistencia de los resultados obtenidos respecto a la mayor o menor sensibilidad o vulnerabilidad a la droga producto de la EPC.

El otro método muy utilizado para evaluar la mayor vulnerabilidad a las drogas producto de la EPC es el de la *autoestimulación intracraneal*. Los animales reciben pequeñas descargas eléctricas en el cerebro a través de electrodos implantados en zonas cerebrales que responden a la administración de una droga, tras la ejecución de una tarea que generalmente es la presión de una palanca. En estos estudios se observa mayor consistencia en los resultados ya que se ha encontrado que la EPC incrementa la potencia de refuerzo de la cocaína (ver revisión de Malanga y Kosofski, 2003).

También se utiliza el modelo conductual de *Autoadministración Intravenosa*; a los animales se les coloca un catéter intravenoso (i.v.), para acceder a la droga por la ejecución de una tarea. El valor reforzante de la droga se basa en la tasa de autoadministración (Gancarz, Robble, Kausch, Lloyd y Richards, 2013), cuando el animal deja de ejecutar la tarea se llama “punto de corte” que es lo que define la eficacia reforzante de la droga (Gancarz et al., 2013; Mustaka y Kamenezky, 2006). Malanga y Kosofsky (2003) revisaron numerosos estudios de autoadministración intravenosa y también encontraron que en unos casos la EPC redujo la potencia reforzante de la cocaína y otros la incrementó, de tal forma que con este método no se obtienen resultados concluyentes.

Aunque mediante el modelo de autoadministración, el sujeto tiene mayor posibilidad de controlar su consumo; se lo induce a situaciones alteradas con el implante de un catéter y se lo somete a aprender una tarea específica para que se autoadministre la droga. Por estas razones no reproduce con exactitud las condiciones de adquisición y mantenimiento del consumo de drogas en los humanos.

Finalmente se encuentra el modelo de *autoadministración oral*. Este tiene alta validez y predictibilidad porque refleja mejor el uso y abuso en humanos, ya que el animal consume la droga “voluntariamente” y puede controlar la dosis y los patrones

temporales de ingesta, debido a que tiene una disponibilidad de 24 horas en su caja-hogar, donde se dan procesos de condicionamiento clásico y operante asociados a su consumo (Mustaka y Kamenezky, 2006). En este, no se incluyen procedimientos invasivos, ni se requiere de esfuerzos o respuestas específicas para tener acceso a la droga. Y lo más importante es que el comportamiento adictivo se desarrolla sólo sobre la base del consumo voluntario de la droga (Spanagel, 2003).

Se llama “elección libre de dos botellas” y se toma como medida el volumen consumido de cada botella. La preferencia por la droga se infiere de la proporción de droga relacionada con el volumen total de líquido consumido. Mediante este modelo se establecen las fases de adquisición y mantenimiento de consumo de una droga, ya que tener en cuenta el consumo se constituye como la medida más importante del abuso de drogas (Dow-Edwards et al., 2014).

No se encontraron investigaciones con este modelo acerca del consumo de cocaína por la exposición prenatal a cocaína (EPC); sin embargo, dada su gran utilidad a continuación daremos algunos ejemplos donde se exploran diferentes variables relacionadas con el consumo oral de cocaína:

Deficiencias genéticas: Se quiso establecer la relación entre el consumo de cocaína y la deficiencia del gen catechol-*O*-metiltransferasa (*COMT*), que es una de las enzimas que degrada las catecolaminas (Dopamina, Noradrenalina y Adrenalina). Los ratones que tenían deficiencias del gene *COMT* presentaron un alto consumo de cocaína, pero únicamente los machos (Tammimäki, Forsberg, Karayiorgou, Gogos y Männistö, 2008).

Evaluación de fármacos para el control de abuso de cocaína: Davidson, Lazarus, Lee y Ellinwood (2004) utilizaron este modelo para revisar la efectividad del ondansetron en el control del consumo de cocaína, este fármaco es un antagonista

serotoninérgico utilizado para prevenir las náuseas y el vómito causados por la quimioterapia, radioterapia y cirugías. El ondansetron fué efectivo para disminuir el consumo de cocaína, si se administraba a las ratas 3.5 horas después del consumo de cocaína, ya que disminuía el consumo de esta droga al día siguiente. También se evaluaron los efectos de la naltrexona (antagonista opiáceo) en la disminución del consumo de alcohol y de la cocaína. Se encontró que únicamente disminuía el consumo de etanol (Stromberg et al., 2002).

Para estudiar la poliadicción se les dejaba a las ratas, libre acceso a alcohol y cocaína en los bebederos. Se observó que las ratas macho fueron poliadictas, ya que consumían indistintamente alcohol y cocaína, en cambio las hembras consumieron únicamente cocaína y en mayor cantidad que los machos (Grathwohl, Dadmarz y Vogel, 2001).

Esta prueba también se ha utilizado para determinar la influencia de diversas variables ambientales y la vulnerabilidad al consumo en la adolescencia o la adultez, así como las reacciones al retiro de drogas (Marquardt, Ortiz-Lemos, Lucion y Barros, 2004).

En el presente estudio, escogimos este modelo porque además de su alta validez y bajo costo, los resultados son más consistentes que los obtenidos mediante los otros modelos y, como se anotó anteriormente, nos ofrece condiciones similares a las del consumo humano.

11. Planteamiento del problema

El gran incremento del consumo de cocaína y crack entre mujeres de 12 a 25 años, que están en edad fértil (NIDA, 2012; SAMHSA, 2013; UNODC, 2014) incrementa la probabilidad de embarazos no deseados y de niños con exposición a éstas y otras drogas *in útero*.

Se encuentra un alto porcentaje de consumo de drogas durante la gestación; en EUA entre 2011-2012, el 5.9% de las mujeres usaron drogas ilícitas durante su embarazo y de estas el 28% tenían de 15 a 25 años (Lambert y Bauer, 2012; SAMHSA, 2013) y la cocaína fué una de las drogas más comúnmente utilizadas. Es así como el abuso de cocaína durante la gestación es un significativo problema de salud pública, por el alto riesgo para la salud tanto física como mental de la madre y la del infante, así como por los numerosos problemas encontrados en el desarrollo en estos infantes. Las consecuencias del consumo de sustancias supone un alto costo para la sociedad y contribuye a aumentar la gran problemática de las drogodependencias.

La exposición prenatal a cocaína se relaciona con numerosos malformaciones estructurales, bioquímicas y funcionales que afectan el normal funcionamiento del infante; algunas de estas se detectan al nacimiento, sobre todo las morfológicas-estructurales (Ackerman, Riggins y Black, 2010; Eiden, Schuetze y Coles, 2011; Golbach, 2005; Linares et al., 2006; Loredó-Abdala et al., 2014; Nnadi et al., 2005). Otras más adelante, básicamente las funcionales y las bioquímicas, dentro de las cuales se incluyen las alteraciones en el dominio cognoscitivo, como los problemas de atención, de aprendizaje, de memoria de trabajo, de memoria de reconocimiento y de memoria espacial, retardo en la adquisición del lenguaje verbal y matemático (Ackerman et al., 2010; Mayes et al., 2005; Nnadi et al., 2005; Singer et al., 2004) y

déficits en la función ejecutiva (Eyler et al., 2009; Robey et al., 2014; Klanker, Feenstra y Denys, 2013).

De igual forma la cocaína puede producir trastornos psicomotores, que se pueden detectar en el período escolar. Estas dificultades motoras impiden un adecuado desempeño académico, lo que a su vez deteriora la autoestima y la conducta social. Además los trastornos psicomotores perturban las habilidades de la lecto-escritura y lesionan la conducta social, dado que las habilidades motoras son fundamentales en los juegos con sus compañeros y estos se constituyen como uno de los mejores medios de socialización (Henry et al., 2007; Kim y Krall, 2006; Magri et al., 2007; Morrow et al., 2009).

En cuanto al dominio emocional-afectivo la exposición prenatal a cocaína se relaciona con desórden desafiante oposicional, agresión, trastornos de ansiedad, depresión, pensamientos suicidas, trastorno reactivo de vinculación, problemas en autorregulación conductual e impulsividad, delincuencia (Ackerman et al., 2010; Izquierdo y Jentsch, 2012; Morrow et al., 2009) y mayor vulnerabilidad al abuso de drogas (Crews y Boettiger, 2009; Lester et al., 2012; Minnes, Singer y Yoon, 2014).

No obstante, los numerosos factores adversos que rodean al infante desde épocas pre, peri y posnatales (Golbach, 2005; Minnes, Singer y Yoon, 2014; Morrow et al., 2009) no permiten establecer una relación causal entre la exposición “in útero” a cocaína y las malformaciones del sistema nervioso que se expresan más tarde en el desarrollo postnatal.

Dada la gran interdependencia entre la madre y el hijo, que se establece desde la concepción, todos los eventos internos o externos que afecten a la madre, lo hacen simultáneamente con el hijo. Las madres adictas se caracterizan por la poliadicción, desnutrición (producida por la(s) droga(s) de abuso), las enfermedades

infectocontagiosas o de transmisión sexual (Ackerman et al., 2010; Eiden, Godleski, Colder y Schuetze, 2014), las alteraciones conductuales como incapacidad para lidiar con el estrés, constantes cambios de humor y labilidad, depresión y/o trastornos de ansiedad (Johns et al., 2005; Nephew y Febo, 2012), síntomas psiquiátricos, conducta antisocial y algunos síntomas de desorden de estrés postraumático (Eiden, Schuetze y Coles, 2011). Todos estos factores perturban directamente el desarrollo del infante, porque el bebé está sometido al desbalance bioquímico y conductal de la madre adicta.

La conjunción de estos factores le hace presentar una deficiente conducta materna, que Eiden, Schuetze y Coles (2011) dicen que es la cuarta vía por la cual la cocaína altera el desarrollo del infante refiriéndose a las tres vías de Lester y Padbury (2009). Las madres adictas a cocaína no son unas cuidadoras eficaces, porque además de tener nulo o escaso cuidado prenatal, establecen una pobre comunicación con su hijo, con una menor capacidad de respuesta a las señales de sus infantes, lo que las hace insensibles a las necesidades de sus hijos y no les satisfacen sus necesidades básicas como el hambre, el aseo, el frío, la protección y el afecto. Son más despreocupadas y pasivas que las otras madres de la misma edad y no consumidoras (Eiden, Schuetze y Coles, 2011). Son negligentes, los abandonan, menos flexibles, utilizan menos refuerzos positivos y más amenazas de castigos físicos, muestran gran hostilidad hacia su hijo, juegan menos y cuando juegan son intrusivas. También suelen ser más agresivas y mostrar más conductas agresivas o de maltrato hacia sus hijos (Eiden, Godleski, Colder y Schuetze, 2014; Eiden, Schuetze y Coles, 2011; Nephew y Febo, 2012). Además, tienen malas relaciones familiares, hogares inestables, con altos niveles de violencia doméstica, viven en ambientes pobres, con limitados recursos educacionales y de salud (Nephew y Febo, 2012; Slesnick, Feng, Brakenhoff y Brigham, 2014). De esta forma, el bebé está expuesto desde la concepción, al desequilibrio biológico (producto de las drogas de

adicción) y conductual de su madre, así como al ambiente adverso en que ella se desenvuelve.

Todos estos factores de riesgo actúan simultáneamente, causando las diversas malformaciones en el desarrollo que nos describen los estudios sobre la exposición prenatal a cocaína (EPC). Esta confluencia de factores de riesgo, no nos permite aclarar la influencia independiente de cada uno de los factores de riesgo y de la EPC. Esta es la principal limitación de los estudios en humanos. Dentro de estos factores la poliadicción (que es lo más frecuente), le introduce mucha variabilidad a los resultados; se desconocen los datos relacionados con el consumo de la (s) droga (s), como la dosis, la pureza, la frecuencia e intensidad del consumo, la época de gestación en que usó, además de las vías de administración. Todas estas variables concurrentes, confunden los resultados y nos impiden discriminar la influencia de la EPC frente a todas los factores contextuales en el desarrollo del infante.

Dada esta gran dificultad para conocer las consecuencias precisas de la EPC en el neurodesarrollo humano, una alternativa confiable son los estudios con modelos animales, ya que estos permiten investigar el impacto específico de la exposición prenatal a cocaína, al poderse controlar las diversas condiciones anteriormente enumeradas que afectan el desarrollo de los infantes. Los modelos animales facilitan el aislamiento de las variables esenciales en la teratogenia de la cocaína y nos proporcionan amplio conocimiento acerca del impacto, de los mecanismos y de las consecuencias de la exposición prenatal a esta droga.

Basados en lo anterior, por medio de modelos animales o estudios preclínicos estudiaremos los efectos teratogénicos de la cocaína en dos dosis 25mg/kg/día y 50mg/kg/día, sobre los dominios que frecuentemente en la literatura aparecen modificados por la EPC, que son la emoción, la cognición (Ackerman et al., 2010;

Eiden et al., 2014; Richardson, Goldschmidt, Larkby y Day, 2013) y la vulnerabilidad al consumo de drogas, teniendo en cuenta que en este último caso se conjugan variables emocionales y cognitivas.

Con el fin de aislar las consecuencias directas de la exposición prenatal de cocaína, de los efectos sumativos de una posible conducta materna trastornada por el uso de la cocaína en la descendencia; nos planteamos evaluar en un primer experimento los efectos de la cocaína administrada durante la gestación en la conducta materna posparto. Y en un segundo experimento, los efectos de esta sustancia en la descendencia en los dominios emocional y cognocitivo.

Para el análisis de la conducta materna posparto tomamos numerosos índices o pautas conductuales, los que se clasificaron en tres grandes categorías: las conductas proximales, las motoras y las de automantenimiento, de las cuales se tuvo en cuenta la frecuencia de presentación cada 5 segundos, por un total de 15 minutos diarios durante 20 días consecutivos, desde el parto hasta el destete.

De este análisis exhaustivo de la conducta materna tanto desde la gran cantidad de índices analizados, como durante todo el tiempo que dura la conducta materna, quisimos examinar el impacto de la cocaína durante la gestación en la conducta materna.

Además quisimos evaluar el resultado de la exposición prenatal de cocaína en la emoción, la cognición, el afecto y la vulnerabilidad al consumo de drogas, tres dominios esenciales para la adaptación en la descendencia.

Por esta razón dividimos el presente estudio en dos experimentos:

1. En el primero, evaluamos las consecuencias de la Administración Crónica de Cocaína (ACC) (25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) via subcutánea (s.c), desde el octavo día de gestación hasta el parto (G8- a G21) sobre la conducta materna (CM) posparto en ratones hembra CD1. Dicha evaluación se hizo sobre 16 pautas conductuales, de las que se analizaba la frecuencia de presentación de cada 5 segundos, durante 15 minutos diarios, desde el parto hasta el destete (20 días consecutivos).
2. En el segundo, determinamos los efectos de la administración crónica prenatal de cocaína (EPC) (25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) s.c. desde el octavo día de gestación (G8- a G21) hasta el parto, sobre la emoción, tanto ansiedad como depresión y en la cognición, enfocándonos en el aprendizaje espacial y el aprendizaje reversivo en ratones CD1 hembras y machos en dos edades, adolescentes y adultos jóvenes. Adicionalmente evaluamos la vulnerabilidad a la autoadministración de cocaína, medido en ml en ratones adultos jóvenes.

EXPERIMENTO I: Estudio dosis-efecto: Exposición a cocaína durante la gestación y efectos en la conducta materna postparto.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los efectos de la administración crónica (desde el octavo día de gestación hasta el parto G8-G21), de cocaína 25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día s.c., en la conducta materna postparto observada durante 20 días consecutivos, de ratones hembras CD1?

I. Objetivo General

-Evaluar los efectos de la administración crónica (G8-G21) de cocaína (25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) s.c. en la conducta materna postparto de ratones hembra CD1. Esta conducta materna se analiza en función de 16 pautas comportamentales proximales, motoras y de automantenimiento, durante 20 días consecutivos.

1. **EXPERIMENTO II.** Estudio dosis-efecto de la exposición prenatal a cocaína sobre la actividad cognitiva-conductual-emocional-afectiva en la vida adulta.

Pregunta de investigación

¿Qué consecuencias tiene la exposición crónica prenatal de cocaína (25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) s.c., desde el día 8 de gestación hasta el parto, en la conducta emocional-ansiedad, en la actividad motora o las habilidades de afrontamiento del estrés (depresión), en el aprendizaje espacial inicial y en el aprendizaje reversivo en ratones CD1 hembras y machos adolescentes y adultos jóvenes y en el consumo de cocaína oral en adultos jóvenes?

I. **Objetivo General**

-Determinar el impacto de la exposición crónica (G8-G21) prenatal de cocaína (25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) s.c. en la conducta emocional-ansiedad, en la actividad motora o las habilidades de afrontamiento del estrés (depresión), en el aprendizaje espacial inicial y en el aprendizaje reversivo, en ratones CD1 hembras y machos adolescentes (5 semanas de edad) y adultos jóvenes (7 semanas de edad) y en el autoconsumo de cocaína oral en adultos jóvenes.

TRATAMIENTO EMPÍRICO

1. **EXPERIMENTO I.** Estudio dosis-efecto: Exposición a cocaína durante la gestación y efectos en la conducta materna postparto.

1.1 Planteamiento y objetivos

En los seres humanos el abuso de drogas materno constituye un riesgo severo para el desarrollo y el bienestar del infante, no solo por la exposición a la droga desde la concepción, sino por el tipo de interacción que establece la madre con el hijo desde el período neonatal temprano. Estas interacciones pueden ser el producto de las adaptaciones neurobiológicas de la droga o el resultado del ambiente adverso en que la madre habita.

Frecuentemente el entorno que rodea a las personas que consumen drogas ha estado caracterizado por ambientes desestructurados en los que se dan relaciones familiares conflictivas; hogares inestables, violencia doméstica, pobreza, escasos o limitados recursos educacionales y de salud (Nephew y Febo, 2012; Slesnick, Feng, Brakenhoff y Brigham, 2014), lo que podría deberse al efecto de la droga o del ambiente de manera independiente o al efecto de la interacción entre el consumo de sustancias y el entorno del individuo.

Las interacciones de la madre adicta se describen como de poca calidez, caracterizadas por pobre comunicación con su hijo; ellas responden menos a las señales de sus infantes y son insensibles a sus necesidades básicas, las que generalmente no les satisfacen. Suelen ser despreocupadas, pasivas, negligentes y descuidadas. Juegan muy poco con sus niños, son agresivas e intrusivas y establecen un débil vínculo emocional

con su hijo (Eiden, Schuetze y Coles, 2011; Nephew y Febo, 2012). No los educan y cuando lo hacen son menos flexibles, los amenazan o tienen más castigos físicos, utilizan menos refuerzos positivos y muestran gran hostilidad y agresión (Eiden, Godleski, Colder y Schuetze, 2014; Eiden, Schuetze y Coles, 2011; Nephew y Febo, 2012). Ésto repercute negativamente en el desarrollo del infante, ya que el cuidado materno le regula las respuestas emocionales, lo que le favorece su crecimiento y su adecuado desarrollo cognitivo (atención, memoria, aprendizaje, etc.). De modo que la exposición temprana tanto al maltrato como al descuido; tiene una alta asociación con alteraciones del estado de ánimo en el hijo como ansiedad, depresión, estrés, problemas en la regulación afectiva, inestabilidad, irritabilidad, déficit atencional, desorden desafiante oposicional, labilidad, vulnerabilidad para trastornos alimentarios, anorexia y además les hace más vulnerables al consumo de drogas (Hancock y Grant, 2009; Sihna, 2008).

Sin embargo, existen investigaciones que no muestran estos resultados, porque no encuentran asociación entre el uso de cocaína por las madres y detrimento en el cuidado materno. Tal es el caso del estudio de Black, Schuler y Nair (1993) quienes determinaron que gracias al cuidado materno de las madres que usaron cocaína, se revertieron los daños neurológicos causados por la exposición prenatal a cocaína. A las 6 semanas, solo existían diferencias sutiles en la capacidad autónoma entre los niños expuestos a la droga y los no expuestos. Asimismo Ukeje, Bendersky y Lewis (2001) no encontraron diferencias en las interacciones madre/hijo, entre las madres que usaban cocaína y las que no, ni en el juego, ni después de una breve separación, como tampoco en el reencuentro. Aunque las madres que habían consumido droga mostraron más interacciones verbales, después de la separación en comparación con las que no habían consumido. Al igual que Neuspiel, Hamel, Hochberg, Greene y Campbell (1991)

después de analizar las interacciones de la madre /hijo a los 1 -3 días de nacidos, al mes y a las 7-16 semanas de edad, no encontraron diferencias de conducta materna entre las consumidoras vs control. De lo que infieren que la cocaína no afectó la conducta materna.

Las inconsistencias observadas entre los diferentes estudios que analizan la conducta materna pueden explicarse por las variaciones metodológicas y la falta de control de variables de gran relevancia como las del ambiente que rodea a la madre adicta, el estatus socio-económico, o la falta de apoyo familiar. La concurrencia de todos estos factores confunden los resultados respecto a la influencia de la cocaína en la inadecuada conducta materna y esto a su vez en el neurodesarrollo del infante (Nephew y Febo, 2012; Slesnick, Feng, Brakenhoff y Brigham, 2014).

Para conocer con mayor certeza la influencia de la cocaína en la conducta materna y describir los aspectos que esta droga modifica, los modelos animales ofrecen varias ventajas, porque los humanos al igual que los roedores necesitan de muchos cuidados maternos ya que son especies altriciales, lo que quiere decir que necesitan una considerable conducta materna para madurar y sobrevivir (Kristal, 2009; Wang y Storm, 2011).

Adicionalmente, el comportamiento materno en ratas y ratones está caracterizado con mucha precisión, por lo que se puede percibir cualquier alteración por sutil que sea (Coutellier, Friedrich, Failing y Würbel, 2008), en este caso por la influencia de la cocaína. Y los modelos animales favorecen el obtener una detallada descripción de la dosis y el tiempo de exposición con una sola droga (no con la poliadicción), lo que es imposible establecer en los humanos.

En el presente experimento se utilizan dos dosis de cocaína, una débil 25 mg/kg/día y otra fuerte de 50 mg/kg/día, que se administra a las madres durante 14 días

consecutivos de la gestación, para observar los efectos de esta droga en la conducta materna posparto.

La importancia de comparar estas dos dosis reside en que se puede establecer la relación dosis/efecto o curva de efecto, donde se establece la potencia toxicológica de la cocaína, aplicada durante 14 días consecutivos, en la conducta materna posparto. Además, como la exposición a agentes teratogénicos durante los primeros días de desarrollo embrionario, en las fases de preimplantación y prediferenciación (día 1-7 de gestación en roedores) no produce anomalías congénitas, ya que el teratógeno puede impedir la implantación y por lo tanto se pierde el embrión, decidimos administrar cocaína durante los días 8-21 de gestación. Durante este tiempo, se inicia la neurogénesis, la migración neuronal, la sinaptogénesis, la gliogénesis y mielinización, por lo que son los estadios de mayor susceptibilidad a los efectos teratogénicos de la cocaína sobre el desarrollo neural (Dwyer, Broide y Leslie, 2008). Por tanto se espera que en este período la toxicidad de esta droga tenga un efecto sobre la conducta materna posparto.

La conducta materna posparto fue analizada durante todo el tiempo que la madre pasa con sus crías desde el parto hasta el destete (21 días después). Estos días son suficientes para que las crías hayan logrado su completa madurez y puedan ser autónomas e independientes. Dicho de otra manera, la conducta materna se manifiesta hasta que los hijos aprenden a ser autónomos e independientes. Se registraron 16 índices con los que la madre provee a sus hijos de alimento, cuidados y protección. Los diversos índices nos brindan una amplia información acerca de la toxicidad de la cocaína en la conducta materna posparto.

Estas conductas se categorizaron en proximales como: acarreo al nido, amamantamiento, arreglo del nido, aseo a las crías, husmeo corporal, estimulación urogenital, calor a sus crías. Las motoras como: las erguidas, el autoaseo, el escalar, la locomoción y el husmeo ambiental. Por último las de automantenimiento como: el comer, el beber, el descansar y el dormir.

Es así como quisimos conocer, mediante modelos animales, la influencia de la cocaína (25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) s.c. administrada durante la gestación desde el día 8 al 21, en la conducta materna posparto de ratones hembras CD1.

1.1.1. Objetivo General

Evaluar los efectos de la administración crónica (G8-G21) de cocaína (ACC) (25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) s.c. en la conducta materna posparto analizada en la frecuencia de presentación de 16 pautas conductuales clasificadas en proximales, motoras y de automantenimiento, en ratones hembras CD1, durante 20 días consecutivos.

1.1.2 Objetivos Específicos

1.1.2.1 Establecer los efectos de la administración crónica (G8-G21) de cocaína (0, 25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) s.c. sobre la frecuencia de presentación de las conductas proximales como acarreo al nido, amamantamiento, arreglo del nido, aseo a las crías, husmeo corporal, estimulación urogenital, calor a sus crías, durante 20 días consecutivos, en ratones hembras CD1.

1.1.2.2 Determinar las consecuencias de la administración crónica (G8-G21) de cocaína (0, 25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) s.c. sobre la frecuencia de presentación de las conductas de automantenimiento como comer, beber, descansar y dormir, durante 20 días consecutivos, en los ratones hembras CD.1

1.1.2.3 Establecer la influencia de la administración crónica (G8-G21) de cocaína (0, 25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) s.c. en la frecuencia de presentación de las conductas motoras como las erguidas, el autoaseo, el escalar, locomoción y el husmeo ambiental durante 20 días consecutivos, en ratones hembras CD1.

1.1.3. Hipótesis

La cocaína (25 y 50 mg/kg/día) aplicada durante la gestación (día 8-21) altera la frecuencia con la que se llevan a cabo las conductas de cuidado materno. Estos efectos estarán en función de la dosis administrada, a mayor dosis menor conducta materna. La conducta materna se evalúa en conductas proximales, motoras y de mantenimiento, como el amamantamiento, acarreo y arreglo del nido, calor a sus crías, aseo a las crías, husmeo corporal, estimulación urogenital. Asimismo afectará al autoaseo, las erguidas, el escalar, la locomoción, el husmeo ambiental; el comer, beber, dormir y el descansar.

1.2 Método

1.2.1 Diseño.

El presente estudio corresponde a un diseño experimental de medidas repetidas (3 x 20), con tres grupos de ratones hembra en función de la dosis de cocaína (0, 25 y 50 mg/kg/día) administrada por vía subcutánea (s.c.) y veinte medidas diarias consecutivas de las 16 pautas conductuales de la conducta materna.

Variables dependientes: Se midieron durante 15 minutos diarios, desde el parto hasta el destete, la frecuencia de las siguientes pautas conductuales que componen la conducta materna: el amamantamiento, el acarreo al nido, el calor a sus crías, el arreglo del nido, el aseo a las crías, el husmeo corporal, la estimulación urogenital, el autoaseo, las erguidas, el escalar, la locomoción, el husmeo ambiental; el comer, beber, dormir y el descansar (la definición operacional de cada pautas conductuales esta en la sección 1.2.3.2).

Variables independientes: administración de cocaína (0, 25 y 50 mg/kg/día) durante los últimos 14 días de la gestación.

1.2.2 Sujetos

En el experimento se contó con 21 ratones hembras adultas de la cepa CD1, provenientes del Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C. Con el objeto de lograr la reproducción se dejaron tres hembras con dos machos en una caja hogar de cría, hasta que se encontró el tapón vaginal. Una vez detectado se designó como el día 0 de gestación (G0). A partir del sexto día se mantuvieron individualmente, en el Laboratorio

de Psicología de la Universidad Católica de Colombia (LAPSUCC), en un ciclo 12/12 de luz/oscuridad, en condiciones de temperatura $23^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$, con libre acceso a agua y alimentación.

Desde el octavo día de gestación se las pesó y se asignaron aleatoriamente 7 hembras a cada uno de los tres grupos del estudio. 1. Un grupo con administración de Solución Salina, 2. Otro grupo con administración de la dosis baja de cocaína (25mg/kg/día) y 3. Un grupo con administración de la dosis alta de cocaína (50mg/kg/día), todas las inyecciones fueron via subcutánea (s.c.). Después del parto todas las madres permanecieron con sus crías hasta el destete que se realizó a los 21 días.

1.2.3 Materiales e instrumentos

1.2.3.1 Sustancias

La cocaína fue donada por el laboratorio de análisis farmacéutico de la Universidad Nacional de Colombia.

1.2.3.1.1 Clorhidrato de cocaína:

Cocaína 25mg/kg, con una concentración de 0.5 % (0.5 g/100 mL) disuelta en solución salina al 0.9% en un volumen de agua 0.2 mL ligeramente acidulada con ácido cítrico con un pH de 5-6 para lograr solubilización satisfactoria.

Cocaína 50 mg/kg en una concentración de 0.5%, disuelta en solución salina al 0.9% en un volumen agua de 0.4 mL, ligeramente acidulada con ácido cítrico con un pH de 5-6 para la solubilización satisfactoria.

1.2.3.1.2 Solución control:

Solución salina al 0.9% en agua destilada ligeramente acidulada con ácido cítrico, con un pH de 5-6

1.2.3.2 Etograma de la conducta materna

Mediante el siguiente etograma se registraba la frecuencia de 16 pautas conductuales que se presentaban cada cinco segundos, para un total de 900 segundos, que corresponden a quince minutos diarios de observación, durante veinte días consecutivos.

Etograma de Conducta materna posparto, adaptado de Silverman (1978).

Incluye dieciséis pautas conductuales espontáneas dirigidas al cuidado de las crías:

Amamantamiento (AMA): la madre se echa de lado o encima de sus crías para que ellas puedan encontrar sus pezones y succionar.

Arreglo del Nido (AN): En este índice se incluyen todas las actividades relacionadas con el nido. Una de ellas es la construcción del nido, en el que la hembra presenta una organización temporal y espacial de su territorio, donde acumula el serrín en un cuadrante de la caja formando el nido. Otra conducta es el cambio del nido, que consiste en cambiarlo de lugar. Por último, la limpieza del nido en la cual la madre se come las excretas o las saca del nido con sus patas traseras o delanteras.

Acarreo al nido (ACN): la madre regresa al nido a sus crías sujetándolas con sus dientes por el cuello, cada vez que alguna se aleja del mismo.

Aseo a las crías (AC): la madre limpia con su lengua o con sus patas el cuerpo de las crías.

Calor a las crías (CCR): la madre brinda calor a sus hijos cubriéndolos con su cuerpo.

Estimulación urogenital (EU): la madre lame las áreas abdominal, anal, genital y urinaria para estimular la defecación y la orina de sus crías.

Autoaseo (AUA): la hembra se limpia el cuerpo con su lengua o con sus patas traseras o delanteras.

Husmeo corporal (HCO): la hembra rastrea con el olfato el cuerpo de sus crías.

Husmeo ambiental (HAM): la hembra olfatea el ambiente acompañado de movimientos de cabeza.

Erguidas (ERG): la hembra asume una posición vertical levantando sus patas delanteras y sosteniéndose en sus patas traseras.

Locomoción (LOC): la hembra se desplaza por el piso de la jaula.

Escalar (ESC): la hembra camina sujetándose con sus patas de las mallas de las tapas de las jaulas.

Beber (BEB): la hembra toma con su lengua agua del bebedero.

Comer (COM): La hembra consume la comida que está en el comedero.

Descanso (DES): la hembra se echa y cierra los ojos sin dormir.

Dormir (DOR): la hembra permanece enroscada con los ojos cerrados, dormida.

Para ilustrar presentamos el etograma (fig 1.2.3) que se utilizó para este estudio, cada pauta conductual se simboliza con las abreviaturas que están en paréntesis en la anterior descripción. En este etograma se registró la presentación de cada índice durante cinco segundos, hasta completar quince (15) minutos diarios.

Figura 1.2.3. Etograma de conducta materna, donde se incluyen 16 pautas conductuales en las columnas.

ETOGRAMA DE CONDUCTA MATERNA

Fecha _____ Sujeto _____

	ANA	AN	ACN	AC	CCR	EU	AUA	HCO	HAM	ERG	LOC	ESC	BEB	COM	DES	DOR
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17																
18																
19																
20																
21																
22																
23																
24																
25																
26																
27																
28																
29																
30																
31																
32																
33																
34																
35																
36																
37																
38																
39																
40																
41																
42																
43																
44																
45																
46																
47																
48																
49																
50																
51																
52																
53																
54																
55																
56																
57																
58																
59																
60																
61																
62																
63																
64																
65																
66																
67																
68																
69																
70																
71																
72																
73																
74																
75																
76																
77																
78																
79																
80																
81																
82																
83																
84																
85																
86																
87																
88																
89																
90																
91																
92																
93																
94																
95																
96																
97																
98																
99																
100																

1.2.4 Procedimiento

Se distribuyeron 21 ratones hembras en el Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C. en cajas de cría para la reproducción, tres hembras en estro con dos machos. Una vez detectado el tapón vaginal, se designó como el día 0 de gestación (G 0) y se separaron de los machos.

A partir del sexto día se alojaron individualmente, en el Laboratorio de Psicología de la Universidad Católica de Colombia (LAPSUCC), en un ciclo 12/12 de luz/oscuridad, con una temperatura $23^{\circ} \pm 2^{\circ}C$, con libre acceso a agua y alimentación. En el octavo día de gestación se pesaron para aleatoriamente asignar siete (7) hembras a cada uno de los grupos de tratamiento.

Desde el octavo día de gestación se pesaron diariamente para la administración s.c de cocaína 25, 50mg/kg/día, o solución salina, lo que se hizo mediante el método

doble-ciego. Estas sustancias se inyectaron durante los 14 días del resto del embarazo (G8-G21), en diferentes sitios de la nuca para evitar las lesiones necróticas de la piel. Se comenzaba a las 9:00 A.M. Después del parto permanecieron con sus crías hasta el destete, el cual se realizó a los 21 días. Durante este tiempo se grabaron en video durante 15 minutos diarios, a la misma hora, las interacciones de cada madre/hijos. Teníamos en cuenta que estuviera el mismo número de hembras de cada grupo grabándose simultáneamente, esto se hizo durante 20 días consecutivos.

Posteriormente se analizaron los videos y se registró la frecuencia de las pautas conductuales cada cinco segundos, mediante el etograma modificado de Silverman (1978) que fue indicado anteriormente.

1.2.5 Análisis de los datos

Las medidas de la gestación como: el peso antes y después del parto, el número de hijos y el peso promedio de cada cría se analizaron cada uno, por medio del ANOVA. Para evaluar la ganancia de peso durante los 14 días de la gestación se utilizó un ANOVA de medidas repetidas.

Los índices de la conducta materna posparto, se examinaron por medio del MANOVA de medidas repetidas, asumiendo como significativos aquellos con un error tipo I igual o inferior a 0.05. Para analizar los efectos simples en cada uno de los índices de la conducta materna se utilizó ANOVA de medidas repetidas y la HDS de Tukey para los análisis post hoc. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el SSPS versión 20.

1.3 Resultados

1.3.1 Registros durante la gestación

Los datos recogidos antes y después del parto tanto maternos como de las crías se analizaron por medio de ANOVAs, con un factor de tratamiento intergrupo con tres niveles (0, 25 y 50 mg/kg/día de cocaína).

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en: el peso materno antes del parto [$F(2,24)= 0.21$; $p= 0.811$]. El peso de las madres inmediatamente después del parto [$F(2,24)= 0.181$; $p= 0.832$]. El número de hijos [$F(2,24)= 2.64$; $p= 0.091$]; y el peso promedio de cada cría [$F(2,24)= 1.22$; $p= 0.312$].

En la tabla 1.3.1.1 presentamos la media y el error estándar del número y del peso promedio de los hijos evaluado por camada y por grupo de administración de cocaína.

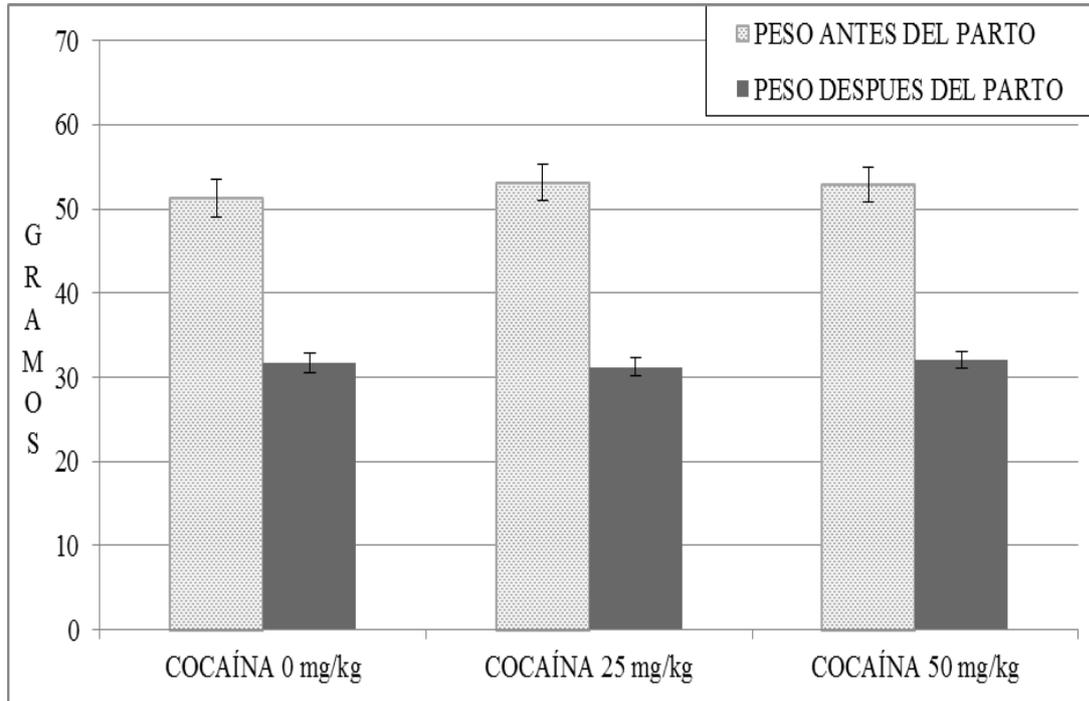
Tabla 1.3.1.1 Media y el ESM del número de hijos, así como el peso en gramos, en los tres grupos de ratones hembra.

	No de hijos		Peso promedio Hijos, en g	
	M	ESM	M	ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	10.12	± 0.57	2.0	± 0.1
COCAÍNA 25 mg/kg	11.00	± 0.54	2.0	± 0.1
COCAÍNA 50 mg/kg	11.90	± 0.51	1.7	± 0.1

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

En la siguiente figura (1.3.1.1) se presentan las diferencias intragrupo en relación al el peso antes y después del parto de los ratones hembras con administración Crónica de Cocaína (ACC) (0, 25 y 50 mg/kg/día de cocaína).

Figura 1.3.1.1 Medias \pm ESM del peso materno de los tres grupos antes y después del parto.

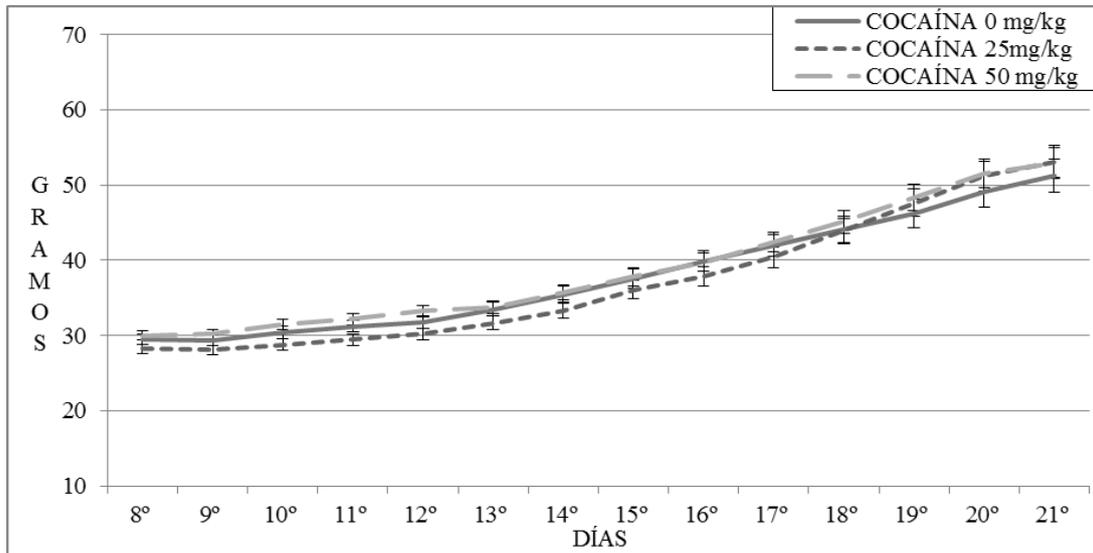


Para evaluar las diferencias en la ganancia de peso diaria durante la gestación, en los días en que los ratones hembra recibieron la Administración Crónica de Cocaína (ACC) se aplicó un ANOVA de medidas repetidas.

Los análisis revelaron un incremento significativo de peso a medida que avanzaba la gestación [$F(2,24)= 327.29$; $p= 0.001$], no encontrándose diferencias significativas entre los ratones hembra de los grupos de ACC [$F(13,312)= 0.67$; $p= 0.517$], como tampoco en la interacción entre los días de gestación y la ACC (0, 25 y 50mg/kg/día), [$F(26, 312)= 0.992$; $p= 0.479$].

En la siguiente figura (1.3.1.2) se presenta la ganancia de peso diaria en los últimos 14 días de gestación, de los ratones hembra de los tres grupos de estudio.

Figura 1.3.1.2 Media \pm ESM de la ganancia del peso materno en gramos, durante los días de ACC (0, 25 y 50mg/kg/día).



Una vez presentadas las medidas de la gestación, a continuación describiremos los resultados obtenidos en los diversos índices de la conducta materna posparto.

1.3.2 Conducta Materna Posparto

Hicimos un análisis preliminar de la frecuencia de cada una de las pautas conductuales incluidas en la conducta materna y encontramos que la estimulación urogenital, el husmeo corporal y el acarreo a las crías, tenían una frecuencia de presentación muy escasa durante los 20 días consecutivos en que se realizaron las observaciones en los tres grupos del estudio, por lo cual se decidió eliminarlas de los análisis estadísticos. A continuación (Tabla 1.3.2.1) presentamos la media y el error estándar de la frecuencia de presentación de cada una de estas pautas en los tres grupos, o sea de los 21 sujetos en las veinte observaciones consecutivas realizadas.

Tabla 1.3.2.1. Media y ESM de la frecuencia de la estimulación urogenital, acarreo a las crías y husmeo corporal, del total de los grupos de estudio en las 20 observaciones realizadas.

PAUTAS CONDUCTUALES	MEDIA	ESM
Estimulación urogenital	0.08	± 0.032
Acarreo crías	0.19	± 0.079
Husmeo corporal	2.52	± 0.491

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Para el análisis de la frecuencia de presentación de las restantes 13 pautas conductuales, realizamos un MANOVA de tres factores de medidas repetidas (3 x 20), que corresponden a los tres grupos de ACC (0, 25, 50 mg/kg/día) y a las observaciones realizadas durante los 20 días consecutivos.

En la siguiente tabla (1.3.2.2) se presenta a modo de resumen los valores de F, los grados de libertad y la significación asociada.

Tabla 1.3.2.2 MANOVA de medidas repetidas de las trece pautas conductuales que constituyen la conducta materna posparto.

FACTORES E INTERACCIONES	F	gl	Sig
ACC	0.79	26,12	0.699
OBSERVACIONES	1.83	247,3591	0.000
ACC x OBSERVACIONES	1.06	494,4446	0.168

De acuerdo al MANOVA, la administración crónica de cocaína (ACC) en dosis de 0, 25, 50 mg/kg/día, no afectó la frecuencia de presentación de ninguno de los 13 índices de la conducta materna posparto observados durante los 20 días consecutivos y tampoco resultó significativa la interacción entre la ACC y las 20 observaciones realizadas.

En lo único que encontramos diferencias significativas fué entre las observaciones [F(247,3591)= 1.83; p= 0.000] de los diferentes índices de la conducta materna posparto. Es decir la frecuencia de aparición de estos índices cambiaron

significativamente a lo largo del tiempo, desde el parto hasta el destete (Ver tabla 1.3.2.2).

A continuación se presenta la media y el error estándar de los diferentes índices de la conducta materna evaluados en el presente estudio, de los tres grupos de administración crónica de cocaína (0, 25mg/kg/día, 50mg/kg/día) así como el total de los sujetos evaluados en las veinte observaciones diarias.

Se inicia con las conductas proximales o sea las dirigidas a las crías (desde la tabla 1.3.2.3 hasta la 1.3.2.6) se continúa con las motoras (comenzando con la tabla 1.3.2.7 a la 1.3.2.11) y finalmente con las conductas de automantenimiento (a partir de la Tabla 1.3.2.12 hasta 1.3.2.15).

Tabla 1.3.2.3 Media \pm ESM de las conductas proximales: amamantamiento.

AMAMANTAMIENTO								
	Cocaína 0 mg/kg		Cocaína 25mg/kg		Cocaína 50mg/kg		Total	
	M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM	
1a OBS	118.71	\pm 17.54	117.14	\pm 27.45	168.00	\pm 8.28	134.62	\pm 11.87
2a OBS	140.00	\pm 22.98	85.43	\pm 28.06	125.43	\pm 20.06	116.95	\pm 14.09
3a OBS	144.00	\pm 25.39	108.29	\pm 30.26	151.71	\pm 20.90	134.67	\pm 14.75
4a OBS	61.43	\pm 29.97	112.00	\pm 30.61	174.86	\pm 3.57	116.10	\pm 17.10
5a OBS	114.29	\pm 30.41	112.00	\pm 30.61	168.00	\pm 12.00	131.43	\pm 15.30
6a OBS	134.71	\pm 23.01	77.14	\pm 36.37	152.57	\pm 17.71	121.48	\pm 16.38
7a OBS	156.86	\pm 13.51	118.14	\pm 28.78	126.57	\pm 26.52	133.86	\pm 13.61
8a OBS	103.71	\pm 34.06	136.14	\pm 23.29	135.43	\pm 26.28	125.10	\pm 15.83
9a OBS	130.29	\pm 32.12	139.29	\pm 15.70	121.29	\pm 27.59	130.29	\pm 14.37
10a OBS	149.86	\pm 23.15	144.57	\pm 22.04	147.00	\pm 16.23	147.14	\pm 11.35
11a OBS	130.71	\pm 24.50	100.43	\pm 33.14	132.86	\pm 23.82	121.33	\pm 15.41
12a OBS	112.29	\pm 28.13	86.71	\pm 33.02	71.29	\pm 27.34	90.10	\pm 16.65
13a OBS	81.14	\pm 21.71	102.00	\pm 27.51	131.43	\pm 28.73	104.86	\pm 15.05
14a OBS	138.71	\pm 20.28	110.00	\pm 25.04	97.00	\pm 31.82	115.24	\pm 14.84
15a OBS	140.57	\pm 27.05	142.86	\pm 23.94	147.43	\pm 21.55	143.62	\pm 13.32
16a OBS	128.43	\pm 26.17	77.14	\pm 36.37	121.71	\pm 28.74	109.10	\pm 17.58
17a OBS	65.71	\pm 30.76	80.43	\pm 35.34	107.00	\pm 29.21	84.38	\pm 17.87
18a OBS	63.86	\pm 28.85	44.14	\pm 26.11	122.29	\pm 22.54	76.76	\pm 16.04
19a OBS	51.29	\pm 32.60	65.14	\pm 31.19	82.71	\pm 26.77	66.38	\pm 16.84
20a OBS	34.14	\pm 18.22	73.14	\pm 30.48	23.29	\pm 14.69	43.52	\pm 13.06

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Tabla 1.3.2.4 Media \pm ESM de las conductas proximales: arreglo del nido.

	ARREGLO NIDO							
	Cocaína 0 mg/kg		Cocaína 25mg/kg		Cocaína 50mg/kg		Total	
	M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM	
1a OBS	104.57	\pm 28.91	40.86	\pm 23.18	50.43	\pm 24.06	65.29	\pm 15.32
2a OBS	17.57	\pm 10.15	43.57	\pm 17.09	81.29	\pm 23.05	47.48	\pm 11.26
3a OBS	5.57	\pm 5.57	42.57	\pm 11.21	44.71	\pm 25.32	30.95	\pm 9.79
4a OBS	31.57	\pm 16.11	3.00	\pm 1.73	14.29	\pm 13.63	16.29	\pm 7.19
5a OBS	36.86	\pm 14.08	21.71	\pm 11.63	9.14	\pm 7.34	22.57	\pm 6.72
6a OBS	50.86	\pm 21.83	24.43	\pm 17.47	36.29	\pm 21.86	37.19	\pm 11.48
7a OBS	19.71	\pm 9.86	30.29	\pm 11.25	37.00	\pm 14.63	29.00	\pm 6.81
8a OBS	36.00	\pm 23.96	20.29	\pm 17.33	26.71	\pm 15.65	27.67	\pm 10.68
9a OBS	25.71	\pm 25.71	29.86	\pm 14.51	58.71	\pm 25.69	38.10	\pm 12.80
10a OBS	2.57	\pm 2.57	38.57	\pm 20.74	25.29	\pm 15.49	22.14	\pm 8.87
11a OBS	20.71	\pm 13.97	8.57	\pm 7.92	48.43	\pm 26.41	25.90	\pm 10.46
12a OBS	33.71	\pm 17.77	16.43	\pm 6.66	50.57	\pm 24.94	33.57	\pm 10.39
13a OBS	35.71	\pm 13.14	13.00	\pm 6.98	8.71	\pm 8.71	19.14	\pm 6.06
14a OBS	33.43	\pm 16.76	23.86	\pm 12.58	52.86	\pm 18.57	36.71	\pm 9.26
15a OBS	12.14	\pm 11.65	5.14	\pm 5.14	51.43	\pm 25.21	22.90	\pm 10.03
16a OBS	4.71	\pm 3.94	0.00	\pm 0.00	17.14	\pm 10.15	7.29	\pm 3.80
17a OBS	23.57	\pm 11.42	5.57	\pm 5.09	10.29	\pm 8.46	13.14	\pm 5.07
18a OBS	12.71	\pm 6.30	27.57	\pm 13.06	5.29	\pm 2.06	15.19	\pm 5.07
19a OBS	5.00	\pm 5.00	13.86	\pm 10.99	24.29	\pm 12.79	14.38	\pm 5.83
20a OBS	14.29	\pm 6.64	2.29	\pm 2.29	13.71	\pm 7.60	10.10	\pm 15.32

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Tabla 1.3.2.5 Media \pm ESM de las conductas proximales: aseo a las crías

	ASEO CRÍAS							
	Cocaína 0 mg/kg	Cocaína 25mg/kg	Cocaína 50mg/kg	Total				
	M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM				
1a OBS	16.14	\pm 9.04	6.43	\pm 3.24	30.57	\pm 10.13	17.71	\pm 4.94
2a OBS	32.14	\pm 20.35	17.29	\pm 9.66	26.29	\pm 9.11	25.24	\pm 7.80
3a OBS	6.57	\pm 6.57	14.57	\pm 8.03	20.86	\pm 8.68	14.00	\pm 4.47
4a OBS	0.00	\pm 0.00	8.71	\pm 5.12	23.14	\pm 12.72	10.62	\pm 4.83
5a OBS	27.29	\pm 19.24	22.43	\pm 9.24	20.43	\pm 16.76	23.38	\pm 8.61
6a OBS	23.00	\pm 8.90	22.29	\pm 12.40	31.71	\pm 15.31	25.67	\pm 6.90
7a OBS	22.71	\pm 7.70	27.29	\pm 10.49	22.43	\pm 11.88	24.14	\pm 5.59
8a OBS	6.29	\pm 4.15	4.86	\pm 4.86	23.86	\pm 14.17	11.67	\pm 5.28
9a OBS	5.14	\pm 5.14	3.00	\pm 1.73	13.71	\pm 10.85	7.29	\pm 3.97
10a OBS	36.71	\pm 25.72	7.00	\pm 4.16	10.71	\pm 6.94	18.14	\pm 9.02
11a OBS	28.43	\pm 25.40	7.71	\pm 7.71	11.57	\pm 6.27	15.90	\pm 8.86
12a OBS	13.00	\pm 11.13	11.57	\pm 6.15	11.43	\pm 7.43	12.00	\pm 4.66
13a OBS	16.43	\pm 13.38	5.71	\pm 4.00	7.14	\pm 5.20	9.76	\pm 4.83
14a OBS	16.14	\pm 8.29	21.71	\pm 13.79	13.71	\pm 9.23	17.19	\pm 5.91
15a OBS	14.71	\pm 13.56	16.14	\pm 14.24	18.86	\pm 9.39	16.57	\pm 6.90
16a OBS	3.43	\pm 3.43	2.29	\pm 2.29	76.14	\pm 32.12	27.29	\pm 12.83
17a OBS	0.00	\pm 0.00	21.43	\pm 8.67	23.43	\pm 13.59	14.95	\pm 5.62
18a OBS	15.71	\pm 7.02	6.86	\pm 4.99	51.14	\pm 17.29	24.57	\pm 7.46
19a OBS	7.57	\pm 5.82	14.00	\pm 9.00	5.71	\pm 5.71	9.10	\pm 3.92
20a OBS	3.14	\pm 1.84	8.43	\pm 3.98	34.29	\pm 12.21	15.29	\pm 5.11

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Tabla 1.3.2.6 Media \pm ESM de las conductas proximales: calor a las crías

	CALOR A LAS CRIAS							
	Cocaína 0 mg/kg		Cocaína 25mg/kg		Cocaína 50mg/kg		Total	
	M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM	
1a OBS	123.71	\pm 17.46	122.29	\pm 24.48	168.00	\pm 8.28	138.00	\pm 10.95
2a OBS	145.14	\pm 22.81	83.00	\pm 28.85	125.57	\pm 20.01	117.90	\pm 14.45
3a OBS	144.00	\pm 25.39	108.00	\pm 30.43	151.71	\pm 20.90	134.57	\pm 14.79
4a OBS	66.00	\pm 28.74	110.43	\pm 30.49	178.29	\pm 1.71	118.24	\pm 16.81
5a OBS	117.71	\pm 28.44	112.00	\pm 30.61	168.00	\pm 12.00	132.57	\pm 14.86
6a OBS	139.43	\pm 20.34	80.57	\pm 35.30	149.14	\pm 20.09	123.05	\pm 15.88
7a OBS	157.43	\pm 13.47	123.29	\pm 21.88	124.71	\pm 28.87	135.14	\pm 12.72
8a OBS	103.71	\pm 34.06	136.00	\pm 23.38	135.43	\pm 26.28	125.05	\pm 15.85
9a OBS	130.29	\pm 32.12	139.00	\pm 15.47	123.00	\pm 27.84	130.76	\pm 14.38
10a OBS	149.71	\pm 23.29	144.86	\pm 21.79	150.00	\pm 14.52	148.19	\pm 11.09
11a OBS	129.71	\pm 25.71	100.43	\pm 33.14	132.57	\pm 24.97	120.90	\pm 15.78
12a OBS	113.29	\pm 28.02	86.86	\pm 33.07	97.71	\pm 28.10	99.29	\pm 16.51
13a OBS	88.14	\pm 27.01	102.29	\pm 27.50	129.86	\pm 29.56	106.76	\pm 15.84
14a OBS	142.29	\pm 19.57	108.00	\pm 25.79	97.00	\pm 31.82	115.76	\pm 14.99
15a OBS	136.86	\pm 26.40	142.86	\pm 23.94	147.43	\pm 21.55	142.38	\pm 13.20
16a OBS	126.29	\pm 26.63	108.00	\pm 34.24	121.71	\pm 28.74	118.67	\pm 16.55
17a OBS	70.43	\pm 29.33	136.71	\pm 25.62	119.57	\pm 23.73	108.90	\pm 15.73
18a OBS	102.00	\pm 19.02	82.14	\pm 28.36	146.29	\pm 10.29	110.14	\pm 12.77
19a OBS	82.71	\pm 30.91	136.29	\pm 23.08	87.43	\pm 27.17	102.14	\pm 15.87
20a OBS	34.00	\pm 22.54	146.00	\pm 16.54	65.43	\pm 20.41	115.14	\pm 13.52

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Tabla 1.3.2.7 Media \pm ESM de las conductas motoras: escalar.

	ESCALAR							
	Cocaína 0 mg/kg		Cocaína 25mg/kg		Cocaína 50mg/kg		Total	
	M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM	
1a OBS	6.00	\pm 6.00	4.43	\pm 2.18	0.00	\pm 0.00	3.48	\pm 2.10
2a OBS	6.86	\pm 3.67	18.29	\pm 12.56	3.43	\pm 2.96	9.52	\pm 4.47
3a OBS	0.57	\pm 0.57	20.00	\pm 13.80	0.86	\pm 0.86	7.14	\pm 4.83
4a OBS	26.86	\pm 16.52	26.71	\pm 20.87	0.00	\pm 0.00	17.86	\pm 8.88
5a OBS	15.29	\pm 12.68	25.29	\pm 16.98	6.86	\pm 6.86	15.81	\pm 7.24
6a OBS	1.71	\pm 1.71	37.86	\pm 20.78	0.00	\pm 0.00	13.19	\pm 7.66
7a OBS	1.71	\pm 1.71	0.00	\pm 0.00	0.00	\pm 0.00	0.57	\pm 0.57
8a OBS	8.14	\pm 8.14	7.86	\pm 7.86	0.00	\pm 0.00	5.33	\pm 3.68
9a OBS	6.86	\pm 6.86	0.00	\pm 0.00	0.86	\pm 0.86	2.57	\pm 2.29
10a OBS	13.86	\pm 9.29	2.29	\pm 1.49	0.00	\pm 0.00	5.38	\pm 3.27
11a OBS	1.14	\pm 1.14	4.86	\pm 4.23	43.14	\pm 28.01	16.38	\pm 9.92
12a OBS	0.00	\pm 0.00	19.14	\pm 10.99	3.43	\pm 3.43	7.52	\pm 4.09
13a OBS	13.43	\pm 10.66	18.86	\pm 10.77	0.00	\pm 0.00	10.76	\pm 5.11
14a OBS	4.14	\pm 4.14	16.00	\pm 13.52	2.00	\pm 1.56	7.38	\pm 4.71
15a OBS	0.00	\pm 0.00	40.29	\pm 26.66	0.00	\pm 0.00	13.43	\pm 9.44
16a OBS	1.00	\pm 1.00	23.43	\pm 23.43	0.00	\pm 0.00	8.14	\pm 7.80
17a OBS	2.71	\pm 1.25	10.29	\pm 10.29	3.14	\pm 2.82	5.38	\pm 3.48
18a OBS	6.00	\pm 4.68	6.00	\pm 2.89	11.43	\pm 11.43	7.81	\pm 4.05
19a OBS	17.86	\pm 9.73	1.86	\pm 1.32	3.00	\pm 1.94	7.57	\pm 3.56
20a OBS	1.00	\pm 1.00	2.57	\pm 1.88	12.00	\pm 12.00	5.19	\pm 4.00

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Tabla 1.3.2.8 Media \pm ESM de las conductas motoras: erguidas

	ERGUIDAS			
	Cocaína 0 mg/kg	Cocaína 25mg/kg	Cocaína 50mg/kg	Total
	M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
1a OBS	8.00 \pm 6.49	17.57 \pm 11.49	0.00 \pm 0.00	8.52 \pm 4.47
2a OBS	10.43 \pm 4.55	9.57 \pm 3.83	8.71 \pm 5.17	9.57 \pm 2.50
3a OBS	10.71 \pm 8.61	8.00 \pm 4.02	2.43 \pm 1.60	7.05 \pm 3.14
4a OBS	15.43 \pm 7.81	15.29 \pm 7.52	1.71 \pm 1.71	10.81 \pm 3.76
5a OBS	13.14 \pm 7.68	11.29 \pm 6.09	0.71 \pm 0.71	8.38 \pm 3.34
6a OBS	6.57 \pm 3.82	23.86 \pm 11.36	8.57 \pm 5.69	13.00 \pm 4.54
7a OBS	3.43 \pm 3.43	1.29 \pm 0.57	8.71 \pm 6.68	4.48 \pm 2.48
8a OBS	13.43 \pm 8.10	11.71 \pm 11.22	4.00 \pm 3.53	9.71 \pm 4.61
9a OBS	5.86 \pm 5.86	5.00 \pm 2.31	2.71 \pm 1.76	4.52 \pm 2.09
10a OBS	9.29 \pm 5.08	3.71 \pm 2.44	4.86 \pm 2.45	5.95 \pm 2.02
11a OBS	1.71 \pm 0.81	8.86 \pm 4.64	7.71 \pm 3.81	6.10 \pm 2.04
12a OBS	11.71 \pm 5.11	10.86 \pm 6.63	8.57 \pm 3.35	10.38 \pm 2.87
13a OBS	13.86 \pm 4.49	8.43 \pm 4.59	6.14 \pm 4.21	9.48 \pm 2.53
14a OBS	4.57 \pm 4.25	12.86 \pm 8.83	8.00 \pm 4.42	8.48 \pm 3.48
15a OBS	4.29 \pm 2.84	18.71 \pm 16.91	10.29 \pm 7.80	11.10 \pm 6.10
16a OBS	8.86 \pm 4.73	4.14 \pm 4.14	7.29 \pm 4.71	6.76 \pm 2.52
17a OBS	15.00 \pm 7.68	5.14 \pm 4.10	21.86 \pm 10.25	14.00 \pm 4.52
18a OBS	18.14 \pm 7.89	15.86 \pm 6.74	8.71 \pm 3.07	14.24 \pm 3.54
19a OBS	27.43 \pm 13.07	8.00 \pm 4.54	16.29 \pm 7.63	17.24 \pm 5.30
20a OBS	19.00 \pm 12.28	3.29 \pm 2.12	26.57 \pm 8.23	16.29 \pm 5.20

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Tabla 1.3.2.9 Media \pm ESM de las conductas motoras: locomoción.

	LOCOMOCIÓN			
	Cocaína 0 mg/kg	Cocaína 25mg/kg	Cocaína 50mg/kg	Total
	M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
1a OBS	18.43 \pm 6.21	20.57 \pm 11.64	3.00 \pm 1.48	14.00 \pm 4.55
2a OBS	17.57 \pm 8.05	24.86 \pm 10.24	36.14 \pm 15.67	26.19 \pm 6.67
3a OBS	15.71 \pm 12.07	14.14 \pm 8.04	12.57 \pm 9.21	14.14 \pm 5.44
4a OBS	32.57 \pm 13.53	14.29 \pm 8.26	1.71 \pm 1.71	16.19 \pm 5.78
5a OBS	24.29 \pm 11.59	16.71 \pm 10.06	2.86 \pm 2.86	14.62 \pm 5.32
6a OBS	33.14 \pm 18.19	36.57 \pm 17.70	18.86 \pm 13.82	29.52 \pm 9.30
7a OBS	8.86 \pm 5.92	19.14 \pm 10.78	19.57 \pm 10.75	15.86 \pm 5.28
8a OBS	31.57 \pm 17.24	18.14 \pm 10.55	22.00 \pm 13.67	23.90 \pm 7.82
9a OBS	27.00 \pm 22.00	10.43 \pm 4.42	19.14 \pm 9.83	18.86 \pm 7.89
10a OBS	5.86 \pm 3.01	15.29 \pm 8.68	11.71 \pm 8.00	10.95 \pm 3.95
11a OBS	7.00 \pm 3.79	11.14 \pm 4.92	23.14 \pm 13.02	13.76 \pm 4.81
12a OBS	28.57 \pm 14.57	16.71 \pm 6.03	44.29 \pm 20.77	29.86 \pm 8.62
13a OBS	29.86 \pm 10.37	17.57 \pm 5.60	12.29 \pm 12.29	19.90 \pm 5.63
14a OBS	17.86 \pm 13.93	23.57 \pm 10.77	38.29 \pm 13.96	26.57 \pm 7.36
15a OBS	11.14 \pm 5.53	21.00 \pm 16.77	21.71 \pm 17.23	17.95 \pm 7.88
16a OBS	15.29 \pm 6.69	6.29 \pm 6.29	18.86 \pm 12.79	13.48 \pm 5.12
17a OBS	36.86 \pm 12.57	6.71 \pm 6.06	27.43 \pm 15.86	23.67 \pm 7.25
18a OBS	34.71 \pm 12.07	33.29 \pm 10.71	23.29 \pm 10.31	30.43 \pm 6.16
19a OBS	43.57 \pm 16.04	12.43 \pm 4.73	37.86 \pm 12.93	31.29 \pm 7.34
20a OBS	18.29 \pm 8.45	9.71 \pm 5.09	42.43 \pm 14.87	23.48 \pm 6.44

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Tabla 1.3.2.10 Media \pm ESM de las conductas motoras: autoaseo

	AUTOASEO							
	Cocaína 0 mg/kg		Cocaína 25mg/kg		Cocaína 50mg/kg		Total	
	M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM	
1a OBS	2.71	\pm 2.12	7.14	\pm 5.20	0.86	\pm 0.86	3.57	\pm 1.89
2a OBS	10.71	\pm 8.36	26.00	\pm 16.80	5.14	\pm 2.99	13.95	\pm 6.32
3a OBS	4.43	\pm 3.66	1.71	\pm 1.11	3.43	\pm 3.43	3.19	\pm 1.64
4a OBS	16.43	\pm 15.45	5.71	\pm 2.46	0.00	\pm 0.00	7.38	\pm 5.18
5a OBS	8.86	\pm 4.93	0.86	\pm 0.70	0.00	\pm 0.00	3.24	\pm 1.81
6a OBS	3.43	\pm 3.43	7.00	\pm 3.68	3.43	\pm 3.43	4.62	\pm 1.96
7a OBS	0.00	\pm 0.00	1.00	\pm 0.53	7.43	\pm 3.43	2.81	\pm 1.32
8a OBS	6.00	\pm 6.00	5.14	\pm 3.57	16.14	\pm 10.43	9.10	\pm 4.12
9a OBS	2.00	\pm 2.00	6.43	\pm 3.41	7.57	\pm 5.71	5.33	\pm 2.26
10a OBS	0.00	\pm 0.00	0.29	\pm 0.29	13.86	\pm 11.83	4.71	\pm 4.01
11a OBS	12.00	\pm 6.41	13.71	\pm 7.87	6.00	\pm 4.34	10.57	\pm 3.57
12a OBS	18.43	\pm 10.63	25.57	\pm 10.21	0.71	\pm 0.71	14.90	\pm 5.22
13a OBS	10.00	\pm 4.79	11.71	\pm 8.29	17.14	\pm 14.09	12.95	\pm 5.43
14a OBS	5.43	\pm 3.51	15.71	\pm 6.09	18.00	\pm 8.70	13.05	\pm 3.74
15a OBS	9.71	\pm 6.51	7.00	\pm 5.17	11.29	\pm 11.29	9.33	\pm 4.45
16a OBS	9.00	\pm 6.42	5.14	\pm 5.14	17.14	\pm 12.24	10.43	\pm 4.80
17a OBS	3.14	\pm 2.54	2.86	\pm 1.62	15.43	\pm 9.44	7.14	\pm 3.40
18a OBS	10.00	\pm 5.90	11.14	\pm 4.54	14.71	\pm 6.41	11.95	\pm 3.14
19a OBS	20.57	\pm 10.06	26.71	\pm 13.67	21.71	\pm 13.48	23.00	\pm 6.88
20a OBS	6.57	\pm 3.48	20.43	\pm 9.81	28.14	\pm 9.79	18.38	\pm 4.94

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Tabla 1.3.2.11 Media \pm ESM de las conductas motoras: husmeo ambiental.

	HUSMEO AMBIENTAL							
	Cocaína 0 mg/kg		Cocaína 25mg/kg		Cocaína 50mg/kg		Total	
	M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM	
1a OBS	7.29	\pm 3.52	10.57	\pm 4.37	8.43	\pm 4.43	8.76	\pm 2.28
2a OBS	5.71	\pm 2.63	7.86	\pm 3.77	15.57	\pm 5.54	9.71	\pm 2.46
3a OBS	22.57	\pm 13.93	1.57	\pm 0.61	5.00	\pm 2.38	9.71	\pm 4.92
4a OBS	18.29	\pm 5.04	8.29	\pm 3.21	3.86	\pm 3.10	10.14	\pm 2.52
5a OBS	14.86	\pm 8.22	3.43	\pm 1.84	4.86	\pm 3.60	7.71	\pm 3.11
6a OBS	5.29	\pm 2.98	16.71	\pm 10.55	3.86	\pm 3.24	8.62	\pm 3.84
7a OBS	3.86	\pm 1.98	4.86	\pm 2.21	22.29	\pm 14.31	10.33	\pm 4.99
8a OBS	7.57	\pm 4.37	7.71	\pm 4.61	11.00	\pm 6.40	8.76	\pm 2.88
9a OBS	4.14	\pm 2.73	3.29	\pm 1.08	19.14	\pm 9.16	8.86	\pm 3.45
10a OBS	9.29	\pm 6.18	4.86	\pm 3.74	13.43	\pm 9.76	9.19	\pm 3.92
11a OBS	6.57	\pm 2.89	15.43	\pm 6.75	15.43	\pm 4.42	12.48	\pm 2.87
12a OBS	7.14	\pm 2.85	12.57	\pm 4.71	12.86	\pm 5.28	10.86	\pm 2.48
13a OBS	15.14	\pm 6.50	8.71	\pm 3.85	22.71	\pm 5.71	15.52	\pm 3.26
14a OBS	11.14	\pm 4.78	5.43	\pm 3.18	13.71	\pm 7.37	10.10	\pm 3.05
15a OBS	13.71	\pm 5.48	4.86	\pm 3.27	3.14	\pm 3.14	7.24	\pm 2.48
16a OBS	8.29	\pm 4.92	0.71	\pm 0.71	7.14	\pm 3.54	5.38	\pm 2.07
17a OBS	20.57	\pm 12.07	22.86	\pm 12.13	35.00	\pm 10.47	26.14	\pm 6.50
18a OBS	31.57	\pm 16.80	14.57	\pm 4.56	29.86	\pm 9.38	25.33	\pm 6.48
19a OBS	19.14	\pm 14.30	6.29	\pm 3.51	46.86	\pm 17.97	24.10	\pm 8.26
20a OBS	31.71	\pm 13.87	11.14	\pm 4.77	53.86	\pm 13.93	32.24	\pm 7.49

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Tabla 1.3.2.12 Media \pm ESM de las conductas de autoautomantenimiento: comer

	COMER			
	Cocaína 0 mg/kg	Cocaína 25mg/kg	Cocaína 50mg/kg	Total
	M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
1a OBS	21.00 \pm 17.33	12.43 \pm 7.70	4.43 \pm 4.43	12.62 \pm 6.34
2a OBS	9.14 \pm 6.48	10.29 \pm 5.27	2.14 \pm 1.39	7.19 \pm 2.80
3a OBS	9.86 \pm 8.17	17.00 \pm 8.14	1.14 \pm 1.14	9.33 \pm 3.94
4a OBS	31.29 \pm 15.17	11.57 \pm 9.72	0.00 \pm 0.00	14.29 \pm 6.39
5a OBS	7.29 \pm 5.55	15.14 \pm 8.23	0.00 \pm 0.00	7.48 \pm 3.43
6a OBS	3.43 \pm 3.43	7.71 \pm 7.39	8.57 \pm 8.57	6.57 \pm 3.77
7a OBS	1.71 \pm 1.71	0.00 \pm 0.00	9.86 \pm 9.86	3.86 \pm 3.31
8a OBS	12.86 \pm 12.86	0.00 \pm 0.00	15.43 \pm 15.43	9.43 \pm 6.53
9a OBS	7.29 \pm 5.33	1.71 \pm 1.11	15.43 \pm 15.43	8.14 \pm 5.32
10a OBS	0.86 \pm 0.86	1.71 \pm 1.71	0.00 \pm 0.00	0.86 \pm 0.63
11a OBS	0.00 \pm 0.00	4.86 \pm 3.17	6.57 \pm 6.57	3.81 \pm 2.39
12a OBS	18.71 \pm 12.43	31.57 \pm 16.27	25.00 \pm 25.00	25.10 \pm 10.29
13a OBS	11.00 \pm 11.00	6.00 \pm 3.46	32.00 \pm 24.81	16.33 \pm 9.01
14a OBS	3.43 \pm 3.43	8.00 \pm 6.76	19.71 \pm 14.41	10.38 \pm 5.37
15a OBS	11.71 \pm 11.71	0.86 \pm 0.59	1.86 \pm 1.86	4.81 \pm 3.91
16a OBS	22.57 \pm 17.94	0.00 \pm 0.00	1.00 \pm 1.00	7.86 \pm 6.14
17a OBS	13.71 \pm 9.78	0.00 \pm 0.00	1.71 \pm 1.71	5.14 \pm 3.42
18a OBS	16.57 \pm 9.60	14.71 \pm 5.55	0.00 \pm 0.00	10.43 \pm 3.88
19a OBS	17.00 \pm 12.61	18.29 \pm 10.48	20.43 \pm 19.77	18.57 \pm 8.13
20a OBS	0.43 \pm 0.43	5.43 \pm 5.10	10.14 \pm 8.32	5.33 \pm 3.21

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Tabla 1.3.2.13 Media \pm ESM de las conductas de autoautomantenimiento: beber.

	BEBER			
	Cocaína 0 mg/kg	Cocaína 25mg/kg	Cocaína 50mg/kg	Total
	M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
1a OBS	0.29 \pm 0.29	5.57 \pm 3.87	0.43 \pm 0.43	2.10 \pm 1.35
2a OBS	5.57 \pm 3.73	11.86 \pm 4.71	0.43 \pm 0.43	5.95 \pm 2.17
3a OBS	9.14 \pm 9.14	10.14 \pm 5.62	6.57 \pm 6.57	8.62 \pm 3.99
4a OBS	11.57 \pm 5.74	11.29 \pm 6.30	0.00 \pm 0.00	7.62 \pm 2.95
5a OBS	5.43 \pm 5.43	8.57 \pm 4.35	0.00 \pm 0.00	4.67 \pm 2.34
6a OBS	1.29 \pm 1.29	7.57 \pm 7.08	0.00 \pm 0.00	2.95 \pm 2.39
7a OBS	0.43 \pm 0.43	11.29 \pm 9.58	0.00 \pm 0.00	3.90 \pm 3.25
8a OBS	13.71 \pm 10.76	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	4.57 \pm 3.70
9a OBS	9.86 \pm 9.86	2.00 \pm 1.07	3.00 \pm 3.00	4.95 \pm 3.37
10a OBS	12.00 \pm 12.00	4.29 \pm 2.84	1.86 \pm 1.86	6.05 \pm 4.06
11a OBS	24.00 \pm 24.00	8.00 \pm 5.45	0.00 \pm 0.00	10.67 \pm 8.10
12a OBS	2.71 \pm 1.78	12.86 \pm 8.00	4.43 \pm 4.43	6.67 \pm 3.11
13a OBS	12.29 \pm 6.77	13.29 \pm 8.11	0.00 \pm 0.00	8.52 \pm 3.60
14a OBS	3.43 \pm 3.43	0.00 \pm 0.00	3.29 \pm 1.76	2.24 \pm 1.27
15a OBS	0.43 \pm 0.43	2.14 \pm 1.39	0.00 \pm 0.00	0.86 \pm 0.50
16a OBS	0.29 \pm 0.29	2.14 \pm 2.14	0.71 \pm 0.71	1.05 \pm 0.74
17a OBS	23.14 \pm 20.90	6.29 \pm 6.12	3.57 \pm 2.71	11.00 \pm 7.21
18a OBS	2.86 \pm 1.90	18.29 \pm 9.76	8.57 \pm 5.83	9.90 \pm 3.91
19a OBS	12.43 \pm 6.77	3.14 \pm 1.78	0.00 \pm 0.00	5.19 \pm 2.51
20a OBS	0.00 \pm 0.00	2.14 \pm 1.70	3.43 \pm 3.43	1.86 \pm 1.25

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Tabla 1.3.2.14 Media \pm ESM de las conductas de autoautomantenimiento: descansar

	DESCANSAR							
	Cocaína 0 mg/kg		Cocaína 25mg/kg		Cocaína 50mg/kg		Total	
	M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM	
1a OBS	0.57	\pm 0.57	3.43	\pm 3.43	0.00	\pm 0.00	1.33	\pm 1.15
2a OBS	3.00	\pm 1.96	5.00	\pm 3.45	3.86	\pm 3.38	3.95	\pm 1.66
3a OBS	0.29	\pm 0.29	0.00	\pm 0.00	5.14	\pm 5.14	1.81	\pm 1.71
4a OBS	13.00	\pm 5.76	2.43	\pm 1.97	0.00	\pm 0.00	5.14	\pm 2.30
5a OBS	3.43	\pm 3.43	3.43	\pm 2.82	0.00	\pm 0.00	2.29	\pm 1.45
6a OBS	1.71	\pm 1.71	22.29	\pm 12.22	0.00	\pm 0.00	8.00	\pm 4.51
7a OBS	3.86	\pm 3.86	7.00	\pm 5.92	0.29	\pm 0.29	3.71	\pm 2.32
8a OBS	3.29	\pm 2.34	7.14	\pm 5.41	0.00	\pm 0.00	3.48	\pm 1.98
9a OBS	1.86	\pm 1.70	1.29	\pm 0.71	0.00	\pm 0.00	1.05	\pm 0.61
10a OBS	2.29	\pm 2.29	0.00	\pm 0.00	3.57	\pm 3.57	1.95	\pm 1.38
11a OBS	0.00	\pm 0.00	15.86	\pm 10.26	1.57	\pm 1.57	5.81	\pm 3.65
12a OBS	4.00	\pm 2.14	4.14	\pm 3.38	0.00	\pm 0.00	2.71	\pm 1.34
13a OBS	13.71	\pm 13.71	9.29	\pm 4.96	3.43	\pm 3.43	8.81	\pm 4.83
14a OBS	1.71	\pm 1.71	0.86	\pm 0.70	2.57	\pm 2.57	1.71	\pm 1.01
15a OBS	23.14	\pm 20.30	0.00	\pm 0.00	0.00	\pm 0.00	7.71	\pm 6.87
16a OBS	7.29	\pm 4.71	0.00	\pm 0.00	0.00	\pm 0.00	2.43	\pm 1.68
17a OBS	12.29	\pm 10.04	2.86	\pm 2.04	21.86	\pm 13.01	12.33	\pm 5.52
18a OBS	7.14	\pm 4.36	12.57	\pm 5.69	11.57	\pm 5.09	10.43	\pm 2.83
19a OBS	0.57	\pm 0.43	0.71	\pm 0.71	7.29	\pm 5.55	2.86	\pm 1.91
20a OBS	17.71	\pm 9.07	6.71	\pm 4.63	12.71	\pm 4.54	12.38	\pm 3.67

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Tabla 1.3.2.15 Media \pm ESM de las conductas de autoautomantenimiento: dormir.

	DORMIR							
	Cocaína 0 mg/kg		Cocaína 25mg/kg		Cocaína 50mg/kg		Total	
	M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM	
1a OBS	44.00	\pm 22.63	97.29	\pm 29.25	99.86	\pm 23.97	80.38	\pm 15.08
2a OBS	76.71	\pm 28.47	57.57	\pm 29.67	53.14	\pm 24.82	62.48	\pm 15.36
3a OBS	135.43	\pm 25.48	92.86	\pm 27.01	100.43	\pm 25.35	109.57	\pm 14.81
4a OBS	48.00	\pm 27.48	92.57	\pm 24.95	141.57	\pm 19.32	94.05	\pm 15.75
5a OBS	75.14	\pm 24.83	75.86	\pm 22.74	136.43	\pm 21.04	95.81	\pm 14.10
6a OBS	89.14	\pm 28.79	42.86	\pm 26.30	99.71	\pm 23.86	77.24	\pm 15.47
7a OBS	124.29	\pm 20.33	95.29	\pm 24.26	84.57	\pm 26.41	101.38	\pm 13.56
8a OBS	116.57	\pm 31.17	111.14	\pm 27.46	97.14	\pm 29.89	108.29	\pm 16.29
9a OBS	126.29	\pm 30.44	121.86	\pm 18.93	76.29	\pm 28.72	108.14	\pm 15.38
10a OBS	97.00	\pm 29.57	123.71	\pm 26.86	112.14	\pm 25.95	110.95	\pm 15.26
11a OBS	88.57	\pm 25.76	113.43	\pm 23.07	91.29	\pm 26.61	97.76	\pm 14.02
12a OBS	75.43	\pm 28.65	58.86	\pm 24.78	72.57	\pm 28.25	68.95	\pm 15.03
13a OBS	44.71	\pm 15.74	93.43	\pm 27.86	100.00	\pm 26.01	79.38	\pm 14.16
14a OBS	113.00	\pm 27.95	78.86	\pm 25.37	68.00	\pm 26.40	86.62	\pm 15.19
15a OBS	95.00	\pm 29.15	111.43	\pm 26.22	140.57	\pm 18.65	115.67	\pm 14.36
16a OBS	102.00	\pm 30.45	146.71	\pm 25.34	84.00	\pm 19.77	110.90	\pm 15.19
17a OBS	76.43	\pm 26.14	111.43	\pm 23.25	61.57	\pm 26.07	83.14	\pm 14.57
18a OBS	80.86	\pm 23.59	73.43	\pm 28.65	42.71	\pm 14.51	65.67	\pm 13.13
19a OBS	43.14	\pm 28.56	118.29	\pm 29.21	32.57	\pm 25.48	64.67	\pm 17.45
20a OBS	94.71	\pm 25.74	124.43	\pm 24.29	43.00	\pm 21.25	87.38	\pm 15.07

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Al no encontrarse diferencias en los diferentes índices de conducta materna entre los grupos tratados con los diferentes niveles de cocaína (0, 25 y 50 mg/kg/día), como tampoco en la interacción, nos enfocamos en las variaciones significativas de las observaciones realizadas a través del tiempo. Para esto decidimos agrupar en 4 las veinte observaciones, de tal forma que a cada una de ellas le corresponderían 5 días de observaciones, estas agrupaciones nos permiten visualizar las tres fases características de la conducta materna como la iniciación, el mantenimiento y la declinación o finalización.

Luego de efectuadas estas agrupaciones, las analizamos por medio del MANOVA de medidas repetidas (3 x 4) tres grupos de aplicación de cocaína (0, 25, 50 mg/kg/día), por cuatro observaciones. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 1.3.2.16.

Tabla 1.3.2.16 MANOVA de medidas repetidas de las trece pautas de la conducta materna, en las cuatro agrupaciones.

	F	gl	Sig
ACC	1.055	28,12	0.483
OBSERVACIONES	3.540	42,119	0.000
ACC x OBSERVACIONES	1.105	84,276	0.274

Nuevamente, no encontramos diferencias significativas en la frecuencia de las diferentes pautas conductuales agrupadas de la conducta materna, ni entre los grupos tratados con los tres niveles de cocaína (ACC), como tampoco en la interacción de las observaciones y ACC. Únicamente se encontró variación significativa de la conducta materna entre las observaciones, o sea entre el tiempo [F(42,119)= 3.540; p= 0.000].

Para analizar las variaciones de la conducta materna en el tiempo y dado que no se encontraron diferencias entre los grupos de cocaína (0, 25 y 50 mg/kg/día) utilizamos

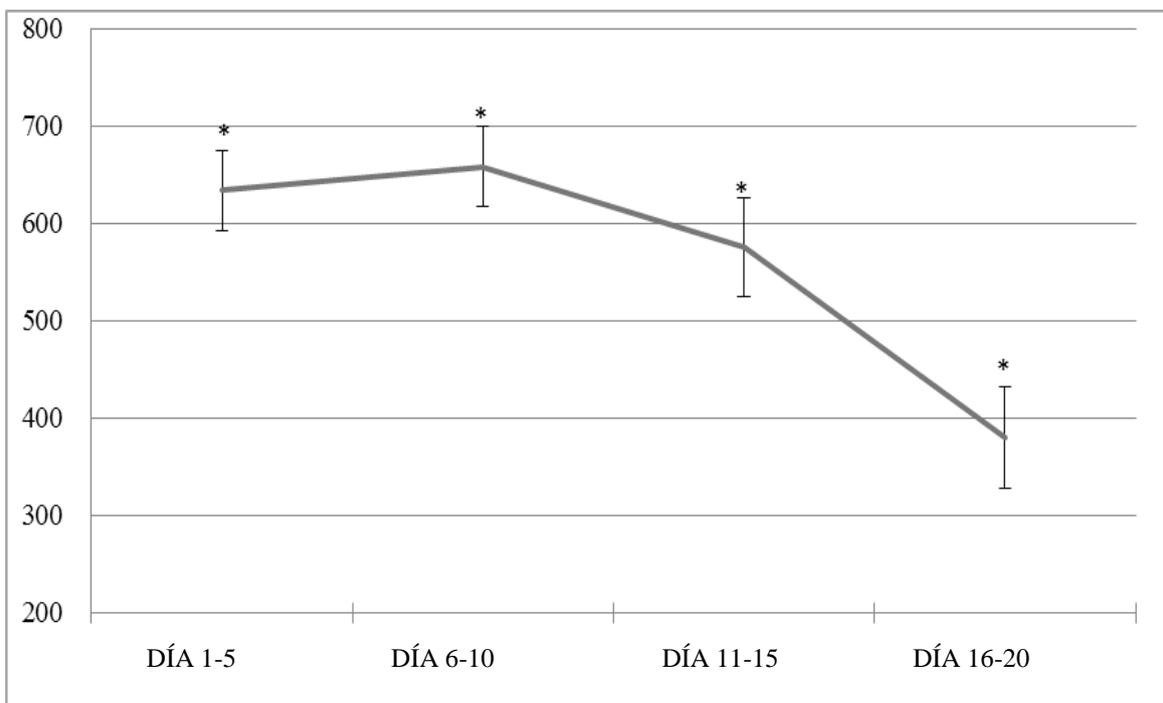
el ANOVA de medidas repetidas para cada índice en los tres grupos unidos y la prueba Tukey HDS para el post hoc.

En el siguiente apartado presentamos los resultados, empezaremos por las conductas proximales (1.3.2.1), luego las motoras (1.3.2.2) y las de autoamantenimiento (1.3.2.3).

1.3.2.1 Conductas proximales:

El *amamantamiento* en los tres grupos disminuyó significativamente [$F(3,54)=7.90$; $p= 0.000$] y de acuerdo al post hoc fué en los últimos días (16 al 20), en comparación con las tres primeras agrupaciones días 1-5 ($p= 0.021$), 6 al 10 ($p= 0.019$) y la 10 al 15 ($p= 0.037$), como se aprecia en la figura 1.3.2.1.

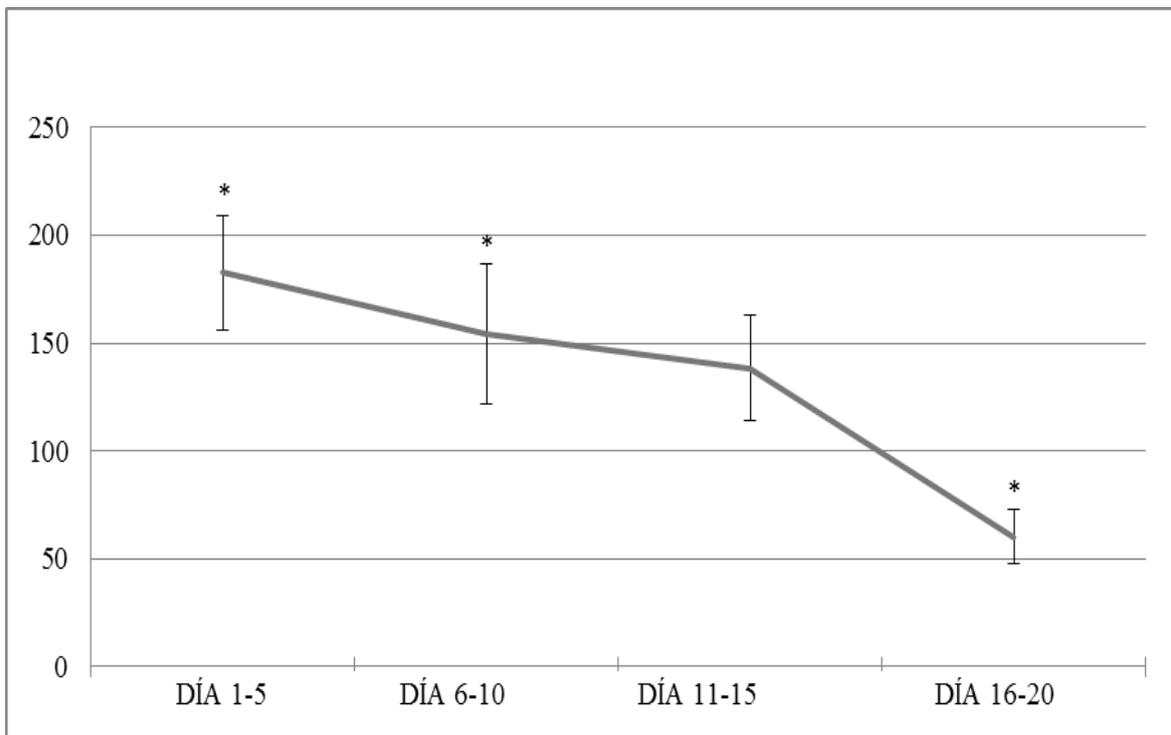
Figura 1.3.2.1 Media \pm ESM de la frecuencia de amamantamiento en los 20 días agrupados en 4.



Nota: $p<0.05^*$ comparación con la 4ª observación (día 16- 20).

El *arreglo nido* disminuyó significativamente [$F(3,54)= 4.76$; $p= 0.005$] a partir de la 3ª observación en los tres grupos del presente estudio. Y de acuerdo al post hoc esta reducción fué en los últimos días de observación (15-20), en comparación a los primeros 5 días ($p= 0.001$) y a los diez ($p= 0.036$), como se presenta en la figura 1.3.2.2.

Figura 1.3.2.2 Media \pm ESM de la frecuencia del arreglo nido en cuatro agrupaciones.



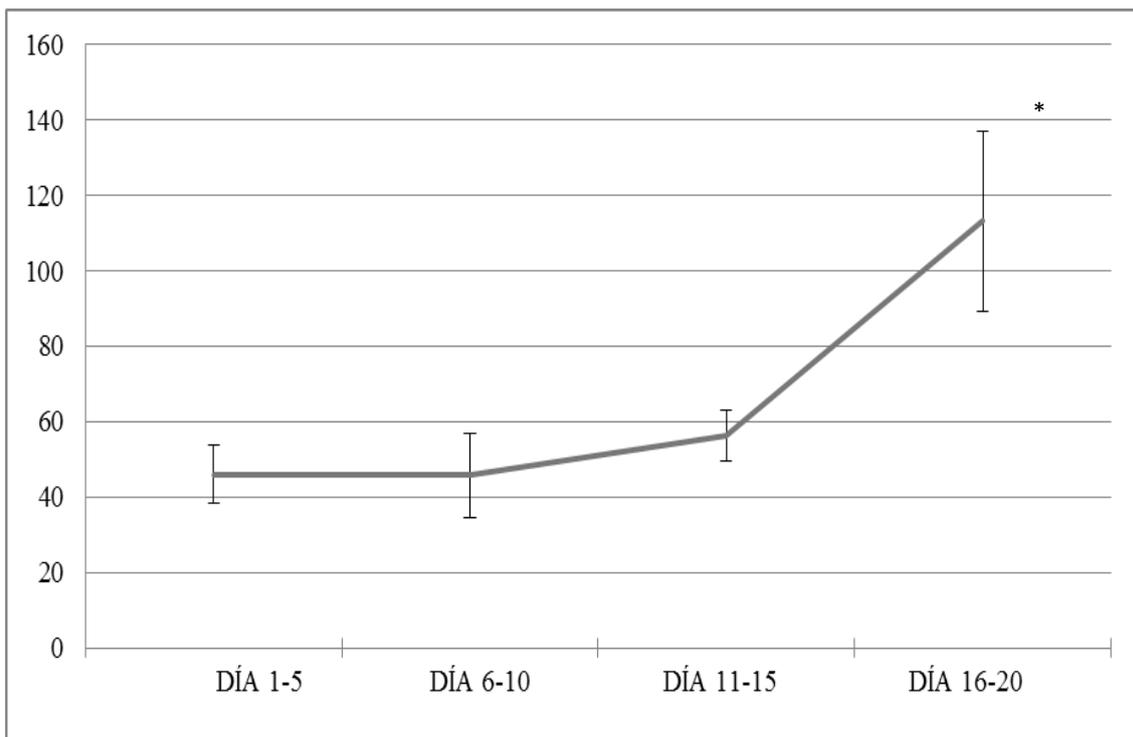
Nota: $p < 0.05^*$ de la primera y la segunda observación con la 4ª.

La frecuencia de *aseo a las crías* no varió a lo largo de las agrupaciones realizadas [$F(3,54)= 0.32$; $p= 0.810$]; de igual forma del *calor a las crías* [$F(3,54)= 1.49$; $p= 0.226$]

1.3.2.3 Pautas conductuales Motoras:

En la frecuencia del *Husmeo Ambiental* se encontraron diferencias significativas [$F(3,54)=5.55$; $p=0.002$] a lo largo de las observaciones, aunque de acuerdo al post hoc no alcanzaron los niveles de significación requeridos. Se presenta este índice en la figura 1.3.2.3, donde se observan las cuatro agrupaciones.

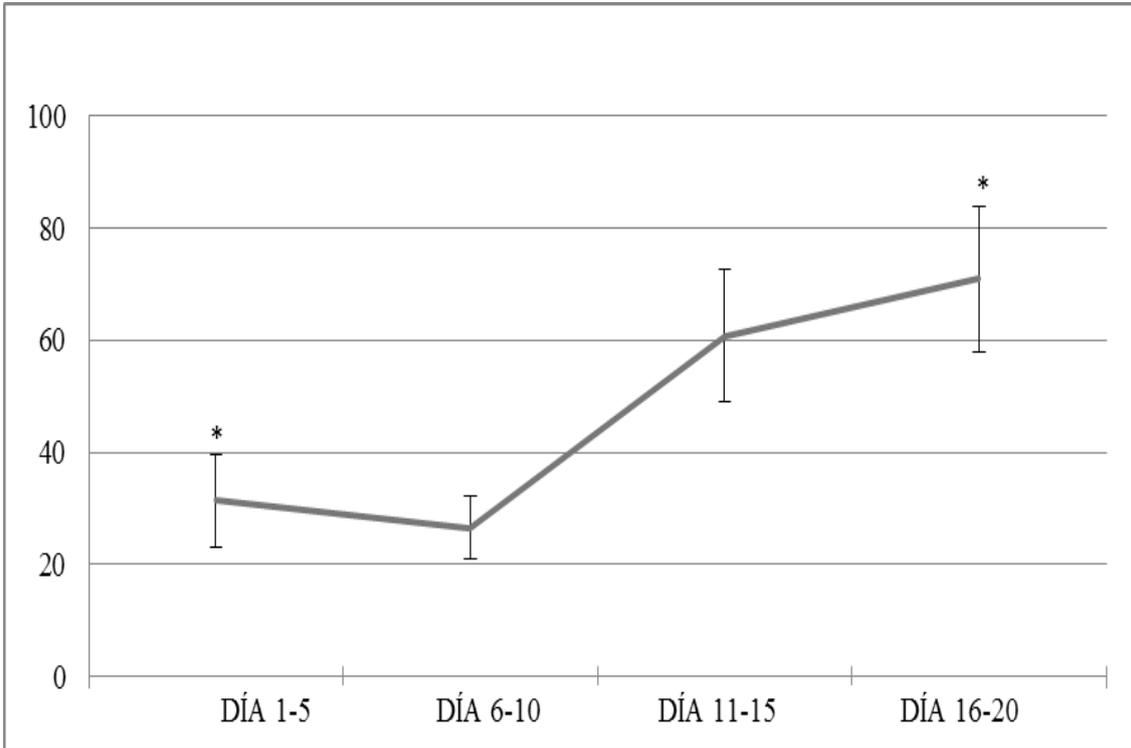
Figura 1.3.2.3 Media \pm ESM de la frecuencia de husmeo ambiental en 4 observaciones agrupadas.



Nota: $p<0.05^*$ entre la primera y la última observación.

El *autoaseo* se incrementó significativamente [$F(3,54)= 5.11$; $p= 0.003$] en los últimos días, en comparación a los primeros días ($p= 0.033$), (ver figura 1.3.2.4.)

Figura 1.3.2.4 Media \pm ESM de la frecuencia del autoaseo en los 20 días agrupados en cuatro



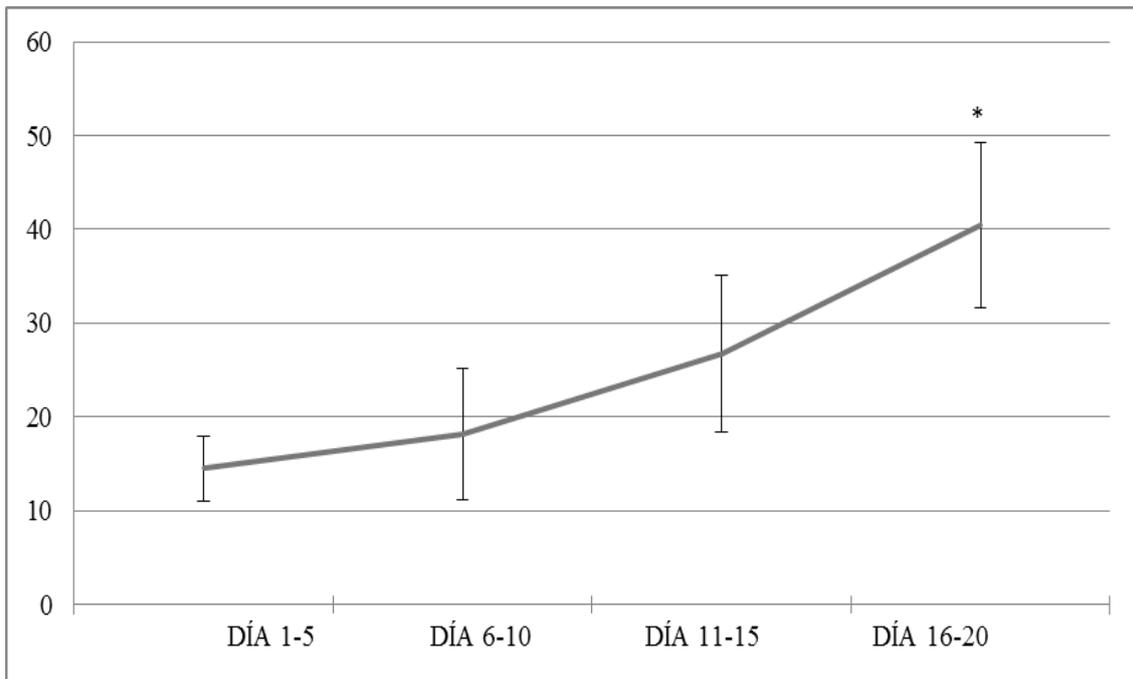
Nota: $p < 0.05^*$ entre los primeros y los últimos días

La *locomoción* no varió significativamente a lo largo de las observaciones [$F(3,54) = 0.68$; $p = 0.56$], al igual que *las erguidas* [$F(3,54) = 1.93$; $p = 0.135$] y *las escaladas* [$F(3,54) = 1.51$; $p = 0.221$].

1.3.2.4 Conductas de automantenimiento

El *descanso* se incrementó significativamente [$F(3,54) = 2.92$; $p = 0.042$] en los últimos días, o sea desde el día 16 al 20, en comparación a los primeros cuatro días.

Figura 1.3.2.5 Media \pm ESM del descanso en las cuatro agrupaciones.



Nota: $p < 0.05^*$ con los primeros 5 días

El *beber*, el *comer* y el *dormir* permanecieron estables a través del tiempo, o sea sin diferencias significativas a lo largo del tiempo [$F(3,54) = 0.38$; $p = 0.763$], [$F(3,54) = 0.63$; $p = 0.594$], y [$F(3,54) = 0.94$; $p = 0.427$] respectivamente.

1.4. Discusión

La cocaína en dosis de 25 y 50 mg/kg/día s.c. administrada durante los últimos 14 días de la gestación, no afectó la frecuencia de presentación de ninguna de las conductas proximales, motoras y de mantenimiento que conformaron la conducta materna, en ninguna de sus diferentes fases como el inicio, el mantenimiento y la declinación.

Las conductas proximales (las dirigidas a las crías) analizadas fueron el amamantamiento, el acarreo y arreglo del nido, el calor y aseo a las crías, el husmeo

corporal y la estimulación urogenital. Las conductas motoras fueron: las erguidas, el husmeo ambiental, el autoaseo, la locomoción y la escalada. Y las de mantenimiento incluyen el comer, beber, descansar y dormir. En estas tres categorías se incluyeron todas las pautas con las que la madre los alimenta, les da calor y protección a sus crías.

La falta de efectos de la ACC 25 mg/kg/día, es consistente con los resultados obtenidos en otras investigaciones, ya que las dosis pequeñas (menores de 30mg/kg) no alteran la conducta materna, o tienen leves efectos en el inicio, más no en el mantenimiento (Johns et al., 2005; Nelson, Meter, Walker, Ayers, Johns, 1998; Nephew y Febo, 2012). Y gran cantidad de estudios no encuentran que la cocaína en dosis menores de 30mg/kg afecte ninguna de las pautas de la conducta materna ni en su inicio, mantenimiento o declinación (Kinsley et al.,1994; Hess, Hahn, Benno y Schanz,2002; Johns, Noonan, Li y Pedersen,1994; Johns, Noonan, Zimmerman, Li y Pedersen,1997; Kinsley, Turco, Bauer, Beverly y Wellman,1994; Quiñones-Jenab, Batel, Schlussman y Kreek,1997).

Sin embargo, en los estudios de McMurray (2011) y de Cafrey y Febo (2014) las dosis menores de 15mg/kg disminuyeron parámetros importantes de la conducta materna como el calor a las crías y la responsividad a las señales olfatorias de sus crías (respectivamente). Nosotros no encontramos diferencias en el calor a las crías y no evaluamos responsividad a las señales olfatorias. Además existen diferencias metodológicas entre estos estudios y el nuestro, como la forma de administración (crónico, intermitente) o el tiempo de cronicidad y las vías de administración, estas diferencias pueden ser las que marquen la diversidad de resultados encontrados.

En cuanto a altas dosis, que de acuerdo a la clasificación de Nephew y Febo (2012) son las iguales o mayores de 30mg/kg, se ha visto que perturban fuertemente la conducta materna, lo que se ha observado en diferentes investigaciones. La mayoría de

los estudios evalúan la dosis de 30mg/kg y encuentran que la cocaína retarda el inicio, la duración, la latencia y la frecuencia de distintos parámetros de esta conducta (Johns et al., 2005).

El estudio de Quiñones-Jenab, Batel, Schlussman, Ho y Kreek, (1997), utiliza una dosis cercana a la nuestra. Estos autores encuentran que la cocaína (45mg/kg/día) disminuyó la habilidad para construir el nido, ya que las ratas hembras mostraron falta de interés por el material y por finalizar el nido. Aunque este estudio evalúa la conducta materna preparto y por otr parte, la administración de cocaína se realizó durante la gestación, lo que quiere decir que disminuyó la habilidad para la construcción del nido mientras recibía las dosis diarias de cocaína (45mg/kg). Este aspecto no permite compararlo con nuestro estudio, ya que este es de conducta materna posparto y en nuestro estudio después del parto se dejó de administrar la cocaína.

Además, en términos generales hay escasez de estudios que evalúen las consecuencias de la cocaína durante la gestación, en la conducta materna (Nephew y Febo, 2012); porque la gran mayoría lo hacen sobre los efectos en diferentes índices conductuales en los hijos de estas madres. Y de los que existen exploran los efectos de la cocaína en un rango de 30mg/kg a 40mg/kg, sin examinar dosis mayores, por la dificultad inherente en estos estudios, dadas la gran toxicidad de estas dosis tanto para la madre, como para las crías. De tal manera que para la dosis mayor que utilizamos, no tenemos estudios que nos sirvan de comparación. Sin embargo con dosis más altas que la nuestra, como la de cocaína 60mg/kg/día, no encontraron que afecte el condicionamiento de preferencia de lugar, en los hijos de madres que habían recibido esta dosis durante la gestación; en cambio sí lo hizo la dosis menor de cocaína 30mg/kg/día (Dow-Eduards et al., 2014).

La dosis de cocaína 60mg/kg/día no tuvo efectos en los hijos, quienes son más susceptibles de afectarse, por lo que se puede pensar que siendo la conducta materna más resistente a los efectos de la droga, podría no afectar la conducta materna, porque las dosis que se han visto efectivas en los hijos, no lo han sido en la madre (Nephew y Febo, 2012). Esto se debe a que la conducta materna es muy fuerte y resistente a numerosos factores externos en este caso la cocaína, por la gran importancia que tiene para la supervivencia de la especie.

Es probable que la cocaína en las dos dosis probadas, no altere la frecuencia de presentación de estas pautas conductuales, aunque sí podría trastornar aspectos moleculares como la latencia, secuencia o características de calidad de estas pautas. Tal sería el caso de la provisión de leche cuando los amamanta, la profundidad, la forma y la situación del nido dentro de la caja-hogar, la velocidad de la recuperación de las crías o la latencia de la recuperación a las crías y la mínima distancia necesaria para que la madre reaccione devolviéndolos al nido, o la diferencia de lamido materno entre las crías y las partes del cuerpo de las crías que la madre prefiere lamer como cabeza, cuerpo, los genitales o el abdomen (Champagne et al., 2003).

Otra posibilidad sería que al suspender la administración de cocaína después del parto, ya no altere la conducta materna porque los efectos se debilitan en relación directa con la suspensión de la droga (Johns et al., 2005). Quizá el efecto del consumo de la sustancia no aparezca si es durante un período puntual y posiblemente es un consumo continuado el que tendría efectos irreversibles en la conducta materna.

En el presente estudio, además de tener una amplia gama de pautas conductuales de la conducta materna, sólo analizamos la frecuencia de presentación cada cinco (5) segundos. Sería conveniente en futuras investigaciones incluir latencia, duración y

secuencia de cada una de estas pautas conductuales, para poder advertir cambios sutiles producto de la cocaína en gestación.

En esta investigación encontramos una evolución natural de la conducta materna, caracterizada por el incremento de las conductas proximales después del parto y la disminución de éstas hasta el destete (Carrera-Guermeur, 2007; Champagne et al., 2003; Panagiotaropoulos et al., 2004; Wang y Storm, 2011). También se observa un incremento normal de las conductas motoras y una estabilidad en las conductas de mantenimiento, las que son necesarias para la supervivencia de la madres (Champagne et al., 2003).

De tal forma que la administración de cocaína en dosis de 25mg/kg/día y 50mg/kg/día no afectó la frecuencia de presentación de los 16 índices de conducta materna evaluados durante veinte días consecutivos, que es el tiempo total en que se puede dar la conducta materna porque a los 21 días ocurre el destete.

2. **EXPERIMENTO II.** Estudio dosis-efecto de la exposición prenatal a cocaína sobre la actividad cognitiva-conductual-emocional-afectiva en la vida adulta.

2.1 Planteamiento del problema y objetivos

Numerosos estudios acerca de los efectos del uso materno de cocaína durante la gestación, determinan cuantiosos déficits físicos y neuroconductuales en los hijos de estas madres. Los déficits neuroconductuales se incluyen en diferentes dominios o áreas, particularmente en el cognitivo-emocional. Con alta frecuencia en los diversos estudios, encuentran dificultades en la atención, déficit atencional con/sin hiperactividad, dificultades de aprendizaje, en la memoria de trabajo, de reconocimiento y espacial, retardo en la adquisición del lenguaje verbal y matemático (Ackerman et al., 2010; Mayes et al., 2005; Nnadi et al., 2005; Singer et al., 2004) y numerosas alteraciones en la función ejecutiva (Eyler et al., 2009; Robey et al., 2014; Klanker, Feenstra y Denys, 2013).

Respecto al dominio emocional-afectivo, diversos estudios relacionan la cocaína con el trastorno desafiante oposicional, agresión, trastornos de ansiedad, depresión, pensamientos suicidas, establecimiento de vínculos desorganizados, problemas en autorregulación conductual e impulsividad, delincuencia (Ackerman et al., 2010; Izquierdo y Jentsch, 2012; Morrow et al., 2009), inadecuada reactividad al estrés (Ackerman et al., 2010; Lambert y Bauer, 2012; Williams, Lauder y Johns, 2011) y alta vulnerabilidad al abuso de drogas (Crews y Boettiger, 2009; Lester et al., 2012; Minnes, Singer y Yoon, 2014).

No obstante, la exposición prenatal a cocaína no es suficiente para explicar los daños encontrados en estos niños, porque los efectos biológicos de la sustancia interactúan en primer lugar con los efectos teratogénicos de las otras drogas de abuso, ya que el policonsumo es lo habitual, e impiden conocer los efectos teratogénicos de la cocaína de forma independiente. En segundo lugar, con los diversos factores ambientales que desde épocas tempranas rodean el infante: tales como los problemas de salud física y mental de la madre; la relación materna disfuncional; el ambiente caótico caracterizado por violencia familiar, en la escuela o en la comunidad, la pobreza, son algunos de los numerosos factores que confunden los resultados con los que se asocian a la Exposición Prenatal a Cocaína.

Por las anteriores razones, en el presente estudio vamos a trabajar con modelos animales ya que estos nos permiten un elevado grado de control experimental, respecto de las variables de confusión que se presentan en los humanos. Basándonos en las alteraciones encontradas en los hijos de madres adictas a cocaína, quisimos profundizar acerca de los efectos conductuales de la exposición prenatal a cocaína (EPC) en la adolescencia y la adultez temprana, en los dominios afectivo-emocional y cognitivo.

Para esto se evaluó la relación dosis-efecto de la exposición prenatal a cocaína (0 mg/kg/día, 25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) administrada a ratones hembra desde el día 8 al 21 de gestación, en la conducta emocional/ansiedad/exploración; en la actividad motora o las habilidades de afrontamiento al estrés (depresión); en el aprendizaje espacial y el reversivo en las crías de estas madres, en dos etapas de gran importancia como en la adolescencia y en la adultez joven, y finalmente en el autoconsumo de cocaína. Así mismo evaluamos la posible sensibilidad diferencial ante estos efectos en función del sexo de los sujetos.

Escogimos la adolescencia porque este es un período crítico para la maduración de regiones cerebrales involucradas en la regulación emocional y cognoscitiva, como la corteza prefrontal y diversas regiones subcorticales, las que en esta edad se activan predominantemente por las hormonas esteroidales (Chaplin et al., 2014). De modo que es un período de gran importancia para el desarrollo de la modulación emocional-afectiva y cognitiva, así como para la manifestación de los desórdenes relacionados con el estrés. La siguiente evaluación fué en la adultez temprana, porque en esta etapa el individuo alcanza la plenitud de su desarrollo biológico.

Además el evaluar en estas dos edades nos permite determinar la permanencia de estos efectos; como también la aparición de los mismos si tenemos en cuenta los efectos letárgicos, que pueden aparecer mas tardíamente como consecuencia de la exposición prenatal a una sustancia y que pueden aparecer en diferentes etapas de la vida.

2.1.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los efectos de la exposición prenatal a cocaína (25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) s.c. desde el día 8 a 21 de gestación, en la conducta emocional-ansiedad, en la actividad motora o habilidades de afrontamiento al estrés (depresión), en el aprendizaje espacial inicial y el reversivo de hembras y machos adolescentes y en adultos jóvenes y, en el consumo de cocaína en la adultez en ratones hembras y machos CD1?

2.1.2 Objetivo General I

Identificar los efectos de la exposición prenatal a cocaína (0, 25 y 50 mg/kg/día) s.c. desde el día 8 a 21 de gestación, en la conducta emocional-ansiedad en ratones CD1 hembras y machos adolescentes y adultos jóvenes, mediante la locomoción periférica y central, las entradas y el tiempo de exploración en los agujeros, el autoaseo, las erguidas y las excretas, en el tablero de agujeros.

2.1.2.1 Objetivos específicos

2.1.2.1.1 Determinar en ratones CD1 hembras y machos adolescentes con EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día), la locomoción periférica y central, las entradas y el tiempo de exploración en los agujeros, el autoaseo, las erguidas y las excretas, en el tablero de agujeros.

2.1.2.1.2 Establecer en ratones CD1 hembras y machos adultos jóvenes con EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día), la locomoción periférica y central, las entradas y el tiempo de exploración en los agujeros, el autoaseo, las erguidas y las excretas, en el tablero de agujeros.

2.1.3 Objetivo General II

Determinar los efectos de la Exposición Prenatal a Cocaína EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día) s.c. G8-G21, en la conducta emocional-ansiedad en ratones CD1 hembras y machos adolescentes y adultos jóvenes, por medio de la frecuencia de entradas y el tiempo de permanencia en los brazos abiertos y en los brazos cerrados en el laberinto en cruz.

2.1.3.1. Objetivos específicos

2.1.3.1.1 Especificar, en ratones CD1 hembras y machos adolescentes con EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día), la frecuencia de entradas y el tiempo de permanencia en los brazos abiertos y en los brazos cerrados en el laberinto en cruz.

2.1.3.1.2 Establecer en ratones CD1 hembras y machos adultos jóvenes con EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día), la frecuencia de entradas y el tiempo de permanencia en los brazos abiertos y en los brazos cerrados en el laberinto en cruz.

2.1.4 Objetivo General III

Establecer los efectos de la exposición prenatal a cocaína EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día) s.c. G8-G21, en ratones CD1 hembras y machos adolescentes y adultos jóvenes, en la actividad motora o habilidades de afrontamiento al estrés (depresión), por medio de la amplitud, la amplitud promedio y la frecuencia de los movimientos, la velocidad y la duración de la inmovilidad en el test de suspensión de la cola.

2.1.4.1 Objetivos específicos

2.1.4.1.1 Determinar en ratones CD1 hembras y machos adolescentes con EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día) la amplitud, la amplitud promedio y la frecuencia de los movimientos, la velocidad y la duración de la inmovilidad en el test de suspensión de la cola.

2.1.4.1.2 Especificar en ratones CD1 hembras y machos adultos jóvenes con EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día), la amplitud, la amplitud promedio y la frecuencia de los movimientos, la velocidad y la duración de la inmovilidad en el test de suspensión de la cola.

2.1.5 Objetivo General IV

Evaluar los efectos de la exposición prenatal a cocaína EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día) s.c. G8-G21, en el aprendizaje espacial inicial, en ratones CD1 hembras y machos adolescentes y adultos jóvenes, a través de la latencia a agujeros, la latencia de escape, la locomoción total, la velocidad, los errores y las excretas en el laberinto de Barnes.

2.1.5.1 Objetivos específicos

2.1.5.1.1 Establecer en ratones CD1 hembras y machos adolescentes con EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día) la latencia a agujeros, la latencia de escape, la locomoción total, la velocidad, los errores y las excretas en el laberinto de Barnes.

2.1.5.1.2 Determinar en ratones CD1 hembras y machos adultos jóvenes con EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día) la latencia a agujeros, la latencia de escape, la locomoción total, la velocidad, los errores y las excretas en el laberinto de Barnes.

2.1.6 Objetivo General V

Evaluar los efectos de la exposición prenatal a cocaína EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día) s.c. G8- G21, en el aprendizaje reversivo en ratones CD1 hembras y machos adolescentes y adultos jóvenes, mediante la latencia a agujeros, la latencia de escape, la locomoción total, la velocidad, los errores, las excretas y la locomoción en el cuadrante A en el laberinto de Barnes.

2.1.6.1 Objetivos Especificos

2.1.6.1.1 Determinar en ratones CD1 hembras y machos adolescentes con EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día) s.c. G8- G21, la latencia a agujeros, la latencia de escape, la locomoción total, la velocidad, los errores, las excretas y la locomoción en el cuadrante A mediante el laberinto de Barnes.

2.1.6.1.2 Establecer en ratones CD1 hembras y machos adultos jóvenes con EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día) s.c. G8- G21, la latencia a agujeros, la latencia de escape, la locomoción total, la velocidad, los errores, las excretas y la locomoción en el cuadrante A por medio del laberinto de Barnes.

2.1.7 Objetivo General VI

Determinar los efectos de la exposición prenatal a cocaína EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día) s.c. G8- G21, sobre el consumo de cocaína en ml, en ratones CD1 hembras y machos adultos jóvenes, mediante el test de la elección libre de dos botellas.

2.1.7.1 Objetivos Especificos

2.1.7.1.1 Establecer el consumo de cocaína en ml, en ratones CD1 hembras adultas jóvenes con EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día), mediante el test de la elección libre de dos botellas.

2.1.7.1.2 Medir el consumo de cocaína en ml de ratones CD1 machos adultos jóvenes con EPC (0, 25 y 50 mg/kg/día), mediante el test de la elección libre de dos botellas.

2.1.3. Hipótesis

Hipótesis I. La exposición prenatal a cocaína EPC (25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) s.c. desde el día 8 de gestación hasta el parto (G8-G21) lesiona la conducta emocional-ansiedad, de forma relacionada con la dosis; es decir a mayor dosis mayor ansiedad y estos efectos son permanentes (se observan en adolescentes y adultos jóvenes).

Hipótesis II. La administración prenatal a cocaína EPC (25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) s.c. desde el octavo hasta el veintún día de gestación, trastorna la actividad motora o habilidades de afrontamiento al estrés (depresión), de forma dosis/dependiente, por lo que la dosis mayor modifica mas fuertemente que la dosis menor, estas modificaciones son permanentes (desde adolescentes hasta adultos jóvenes).

Hipótesis III. La exposición *in útero* a cocaína EPC (25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) s.c. desde (G8-G21) perturba el aprendizaje espacial inicial y el aprendizaje reversivo, estas lesiones serán menores con la dosis de 25mg/kg/día y mayores con la dosis 50mg/kg/día, en ratones CD1 hembras y machos adolescentes, además son permanentes ya que se observan en las dos edades, adolescentes y adultos jóvenes.

Hipótesis IV. La exposición prenatal a cocaína EPC (25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) s.c. desde el octavo día de gestación hasta el parto (G8-G21) aumenta permanentemente (se observa en adolescentes y en adultos jóvenes) el consumo de cocaína, de forma dosis-relacionada o sea que entre mayor la dosis mayor consumo.

2.2 Método

2.2.1 Diseño

Para la evaluación de la emoción/ansiedad, de la actividad motora o habilidades de afrontamiento al estrés (depresión) y del aprendizaje reversivo, se utilizó un diseño experimental factorial de 3 x 2 x 2 de medidas repetidas. Tres (3) grupos con EPC (0, 25mg/kg/día y 50mg/kg/día); (2) hembras y machos con evaluaciones en dos edades: adolescentes y adultos jóvenes (2).

Para el análisis del aprendizaje espacial inicial se usó un diseño experimental factorial 3 x 2 x 7 x 2, tres grupos con EPC; dos sexos, siete ensayos de aprendizaje y dos observaciones, en la 5^a (adolescentes) y 7^a semana de edad (adultos jóvenes).

Para examinar el consumo de cocaína se utilizó un diseño experimental factorial 3 x 2 de 14 medidas repetidas (tres grupos de estudio, hembras y machos y 14 evaluaciones consecutivas del consumo de cocaína y de agua).

2.2.2 Sujetos

Se tomaron 30 ratones nulíparas hembras adultas de la cepa CD1, del Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C. Para lograr la reproducción se colocaron tres hembras con dos machos en una caja hogar de cría y cuando se detectó el tapón vaginal se designó como el primer día de gestación. A partir del sexto día, las hembras se mantuvieron individualmente, en el Laboratorio de Psicología de la Universidad Católica de Colombia (LAPSUCC), en un ciclo 12/12 de luz/oscuridad, a una temperatura de $23^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, con libre acceso a agua y alimentación.

Desde el 8^a día de gestación se las pesó y se asignaron aleatoriamente 10 hembras a cada uno de los tres grupos (0, 25, 50mg/kg/día, s.c.) para empezar el tratamiento. Después del parto permanecieron las crías con su madre, hasta el destete a los 21 días. De las 30 ratones hembra 2 del grupo control y 1 del de cocaína 25mg/kg/día no resultaron embarazadas por lo que el estudio quedo con 8 ratones hembra del grupo control, 9 del grupo de 25mg/kg/día y 10 del de 50 mg/kg/día, para un total de 27.

Para cada experimento realizado con la descendencia de estas madres, utilizamos un número diferente ratones. En la tabla 2.2.2 presentamos la conducta evaluada, el instrumento utilizado, el número de ratones hembras y machos de cada grupo, así como el total de sujetos en cada uno de los grupos.

Tabla 2.2.2. Número de ratones utilizados para cada evaluación de comportamientos emocionales y cognitivos.

Conducta a evaluar	Prueba	0 mg/kg/día			25 mg/kg/día			50 mg/kg/día			TOT
		H	M	T	H	M	T	H	M	T	
Conducta emocional	Tablero de agujeros	20	20	40	20	20	40	20	20	40	120
Conducta emocional	Laberinto en cruz	20	20	40	20	20	40	20	20	40	120
Reactividad al estrés	Suspensión de la cola	20	20	40	20	20	40	20	20	40	120
Aprendizaje espacial inicial	Laberinto de Barnes	23	23	46	23	23	46	23	23	46	138
Aprendizaje espacial reversivo	Laberinto de Barnes	23	23	46	23	23	46	23	23	46	138
Consumo de cocaína	Selección libre de dos botellas	25	28	53	23	21	44	34	25	59	156

Nota: Con H se representan las hembras, M los machos, T el total de sujetos.

Los ratones se mantuvieron en condiciones gregarias, cinco (5) por caja-hogar, camada y sexo, en un ciclo de luz/oscuridad 12/12 con libre agua y alimentación en el LAPSUCC, durante todo el tiempo de duración del experimento.

2.2.3 Materiales e instrumentos:

2.2.3.1 Soluciones:

La cocaína fue donada por el laboratorio de análisis farmacéutico de la Universidad Nacional de Colombia.

2.2.3.1.1 Clorhidrato de cocaína:

Cocaína 25mg/kg, con una concentración de 0.5 % (0.5 g/100 mL) disuelta en solución salina al 0.9% en un volumen de agua 0.2 mL ligeramente acidulada con ácido cítrico con un pH de 5-6 para lograr solubilización satisfactoria.

Cocaína 50 mg/kg en una concentración de 0.5%, disuelta en solución salina al 0.9% en un volumen agua de 0.4 mL, ligeramente acidulada con ácido cítrico con un pH de 5-6 para la solubilización satisfactoria.

Para los bebederos se utilizó la misma concentración, en 10 mL de solución salina acidulada en el volumen del bebedero 330ml

Solución control: solución salina al 0.9% en agua destilada ligeramente acidulada con ácido cítrico, con un pH de 5-6

2.2.3.2 Instrumentos

2.2.3.2.1 Tablero de agujeros: esta prueba permite evaluar la conducta emocional y consiste en una caja de 40 x 40 x 30 cm, con cuatro agujeros de 3 cm de diámetro proporcionalmente ubicados en el área central. Se determinan los siguientes índices de actividad exploratoria-emoción:

Locomoción periférica: Desplazamiento del sujeto por los doce cuadros laterales de la caja

Locomoción central: Numero de cruces por la zona central del tablero

Autoaseo: El ratón se limpia su cuerpo mediante sus patas delanteras y su lengua

Erguidas: El sujeto asume una posición vertical, al levantar sus patas delanteras y sostenerse en sus patas traseras.

Entradas a los agujeros: El sujeto introduce la cabeza en uno de los agujeros ubicados en la base central del tablero de agujeros.

Tiempo en los agujeros: Segundos que el sujeto introduce su cabeza en los agujeros

Excretas: bolos fecales o defecaciones

2.2.3.2.2 Laberinto en cruz: es otra prueba empleada para medir conducta emocional consiste en un laberinto formado por dos brazos abiertos (5 x 30cm) y dos cerrados (5 x 30 x 30cm) conectados en cruz por una zona de 5 x 5cm, se eleva del piso 38 cm. Basado en la preferencia de los roedores por los lugares oscuros, la mayor exploración en áreas abiertas y desprotegidas se cataloga como menor ansiedad.

En esta prueba se observan:

Entradas a los brazos abiertos: Frecuencia de ingreso a los brazos sin paredes del laberinto.

Entradas a los brazos cerrados: Frecuencia de ingreso a los brazos con paredes del laberinto.

Tiempo en los brazos abiertos: Permanencia (mlseg.) en los brazos sin paredes del laberinto *Tiempo en los brazos cerrados:* Permanencia (mlseg.) en los brazos con paredes del laberinto

2.2.3.2.3. Laberinto de Barnes: esta prueba permite evaluar el Aprendizaje Espacial inicial y el Aprendizaje Reversivo consiste en una plataforma circular (92 cm de diámetro) con 20 agujeros equidistantes de 5 cm de diámetro y con 105 cm de altura. Tiene una pequeña cámara empotrada bajo la plataforma, donde los ratones pueden escapar por un agujero.

Para el Aprendizaje Espacial Inicial, en los 7 ensayos consecutivos se observan los siguientes parámetros:

Latencia Agujeros: tiempo en segundos que emplea el animal desde que se lo coloca en el centro de la plataforma, hasta que se desplaza a uno de los agujeros que no contienen la caja de escape.

Latencia de escape: tiempo que el animal emplea hasta escaparse por el agujero a la cámara oscura.

Locomoción total: desplazamiento en milímetros que el animal hace recorriendo la plataforma hasta lograr escapar a la cámara oscura.

Velocidad: espacio recorrido por el animal/ tiempo empleado.

Excretas: frecuencia de bolos de defecación.

Errores: frecuencia en que el animal se introduce en agujeros que no lo conducen a la cámara oscura.

Y para el Aprendizaje Reversivo se evalúan en el mismo laberinto los mismos índices anteriores más:

Locomoción por el cuadrante A: locomoción por el cuadrante que corresponde a $\frac{1}{4}$ del tablero del laberinto del Barnes, donde estaba ubicado el agujero que contenía la caja de escape, en el aprendizaje espacial inicial.

2.2.3.2.4 Caja de suspensión de la cola: se utilizó para evaluar la actividad motora o habilidades de afrontamiento al estrés (depresión) consiste en una caja de 30 cm de alto por 20 cm de ancho y 20 cm de fondo, con un gancho metálico donde se suspende la cola agarrada con cinta adhesiva. En esta prueba se registran:

Duración de la inmovilidad: tiempo en que el animal se queda quieto.

Amplitud de movimientos: distancia que se mece desde su propio eje.

Frecuencia de los movimientos: número de veces que se mueve desde su propio eje.

Velocidad: es el producto de la división del espacio sobre el tiempo de movimiento.

2.2.3.2.5 Test de la elección libre de dos botellas: esta prueba permitió evaluar el consumo de cocaína y consiste en colocar dos bebederos de 330 ml en cada jaula, uno con agua y otro con cocaína 40mg/ml, donde se medía el consumo diario en mililitros ml.

2.2.4 Procedimiento

Se dividieron aleatorizadamente las 30 hembras gestantes en tres grupos, para la administración (s.c.) de cocaína 25 mg/kg/día, 50 mg/kg/día y solución salina/día. Se comenzó a administrar cocaína, desde el octavo hasta el veintinueve día de gestación, mediante el método doble-ciego. Después del parto los hijos se criaron con su madre hasta el destete, en este tiempo se separaron las hembras de los machos de cada camada y se mantuvieron en cada jaula 5 sujetos del mismo sexo y camada, con libre agua y alimentación.

Los ensayos o las pruebas se hicieron individualmente, una vez realizados se los devolvía a la caja-hogar junto con sus congéneres.

El día anterior a la primera observación realizada a los ratones adolescentes (5ª semana de edad) individualmente se realizó el entrenamiento del aprendizaje espacial en el laberinto de Barnes, de la siguiente forma:

a. Aprendizaje Espacial Inicial.

Este se dividió en dos fases:

Habitación. En esta fase el sujeto se colocó en el centro del laberinto de Barnes y se encendió la luz que iluminaba el centro del laberinto. Se esperó durante dos minutos a que el animal llegara a la caja de escape; si no lo hacía se colocaba el sujeto en la caja de escape y se cubría el agujero con una tapa oscura durante 2 minutos. Esto se repetía por 3 veces consecutivas.

Adquisición del aprendizaje. Consistió en realizar 7 ensayos, cada ensayo consistía en colocar al sujeto en el centro del laberinto e inmediatamente se prendía la luz situada en el centro del mismo, durante dos minutos se grababa en vídeo el comportamiento del sujeto. En cada ensayo se observaban la locomoción, la latencia a los agujeros, la velocidad, los errores, las excretas y la latencia de escape.

Después de cada ensayo se limpiaba el laberinto con agua y jabón inoloro, lo mismo que la caja de escape. Una vez transcurridos 5 minutos se repetía el ensayo de la misma forma que el anterior y se hacía durante 7 veces consecutivas.

b. Al otro día, cuando cumplían 5 semanas de edad (adolescentes) se evaluó individualmente la Emoción/ansiedad, lo que se hacía registrando las conductas especificadas en el tablero de agujeros. Para lo que se colocaba el animal en el centro del tablero, que es el área que estaba iluminada por un bombillo de luz fuerte y durante cinco minutos se grababa en video, donde se analizaban los índices que se especificaron anteriormente.

c. Seguidamente se colocaba el sujeto en la zona central del laberinto en cruz, por donde se conectan los brazos abiertos y cerrados, durante cinco minutos se grababa en video el comportamiento del sujeto, en el cual se determinaban los índices antes mencionados.

d. Después se evaluaba el aprendizaje reversivo, veinticuatro horas después del último ensayo, para esto se le cambiaba la caja de escape al lado opuesto de donde había estado previamente, luego se colocaba el sujeto en el centro del laberinto. Simultáneamente se prendía la luz sobre el centro del laberinto y durante cinco minutos se registraban los mismos parámetros que en el entrenamiento del aprendizaje inicial. Además se registraba la locomoción en el cuadrante A, que corresponde cuando el animal recorría un cuarto del laberinto, donde estaba la caja de escape en los ensayos de aprendizaje.

e. Finalmente se realizó la prueba de suspensión de la cola, en esta prueba se colgaba al animal de la cola con cinta de enmascarar en un gancho de metal, que estaba suspendido del techo de la caja y se lo dejaba en esta posición por 6 minutos seguidos, en esta prueba se determinaban los índices antes mencionados.

Pasadas dos semanas se repitió este procedimiento, para la segunda observación que correspondía a las 7 semanas de edad. Todas las pruebas se gravaron en video, para aumentar la confiabilidad en los registros de observación.

Teniendo en cuenta que los ratones son gregarios y que el aislamiento social puede suponer un fuerte estrés que les altera: los ritmos circadianos, el sistema endocrino y produce daños en el aprendizaje y la memoria (Brenes-Saenz, Villagra y Fornaguera-Trias, 2006; Maslova, Bulygina y Amstislavskaya, 2010); para la prueba de autoadministración de cocaína, los mantuvimos en condiciones de 5 ratones por caja-

hogar, los que eran del mismo sexo y camada, durante todo el tiempo que se realizaron las observaciones del consumo.

Para esto, en la caja-hogar se les ubicó un bebedero con agua y otro con cocaína 40 mg/mL a cinco ratones quienes eran del mismo sexo y de la misma camada. Para evitar que desarrollaran preferencia de lugar se cambiaron cada día los bebederos al lado contrario, es decir el bebedero de agua se colocaba donde el día anterior estaba el de cocaína y viceversa.

Diariamente a la misma hora se registró el consumo de agua y de cocaína en mililitros (ml), tanto el de las hembras y como el de los machos de los tres grupos del estudio. Este registro se realizó durante catorce días consecutivos.

2.3 Resultados

En primer lugar presentaremos los datos relativos a las medidas de variables relacionadas con la gestación (por ejemplo: ganancia de peso durante la gestación, número de hijos...). Seguidamente los resultados acerca de la conducta emocional adquiridos en el tablero de agujeros y luego los obtenidos por medio del laberinto en cruz. En tercer lugar, los resultados de actividad motora o habilidades de afrontamiento al estrés, que se analizaron mediante el test de suspensión de la cola y en cuarto lugar los resultados del aprendizaje espacial y del aprendizaje reversivo. Finalmente, se presentan los del autoconsumo de cocaína, con el test de la selección libre de dos botellas.

2.3 Medidas de gestación

No se encontraron diferencias en ninguna de las medidas de gestación como la ganancia de peso durante la gestación, el peso materno antes y después del parto, tampoco se encontraron diferencias en el número de hijos y en el peso promedio de cada cría entre los grupos de ACC (ver sección 1.3.1).

Las distintas conductas evaluadas fueron tomadas como variables dependientes en el MANOVA de medidas repetidas. En función de este primer análisis se procedió con ANOVA y con pruebas post hoc HDS Tukey, ANCOVA o correlaciones para cada variable dependiente según el caso, con una alpha 0.05, mediante el SSPS versión 20.

2.3.1 Conducta Emocional: Tablero de agujeros

El MANOVA 3 (EPC) x 2 (sexo) x 2 (edad) resultó significativo para los factores Exposición Prenatal a Cocaína (EPC), sexo y edad, como también para las interacciones EPC y edad, EPC y sexo, EPC edad y sexo y, edad y sexo (tabla 2.3.1).

Tabla 2.3.1 MANOVA obtenido de la prueba tablero de agujeros.

FACTORES E INTERACCIONES	F	gl	Sig
EPC	6.68	14	0.000
SEXO	12.77	7	0.000
EDAD	12.82	7	0.000
EPC x EDAD	2.15	14	0.011
EPC x SEXO	6.58	14	0.000
EDAD x SEXO	2.74	14	0.012

Como consecuencia de los resultados del MANOVA, se realizó un análisis más fino de cada una de las variables dependientes registradas en esta prueba, cuyos

resultados presentamos a continuación. Únicamente nos centraremos en las comparaciones de EPC y sus interacciones de acuerdo con los objetivos de este trabajo (por lo que resaltaremos con **negrita** las diferencias que son de nuestro interés).

2.3.1.1 Erguidas

Las tabla 2.3.1.1 recoge las medias \pm ESM (error estándar de la media) del número de erguidas en los distintos grupos de ratones y observaciones realizados en esta prueba.

Tabla 2.3.1.1 Medias y ESM de las erguidas de las hembras y los machos de los grupos en la 5ª y 7ª semana

		5ª SEMANA		7ª SEMANA		TOTAL	
		M	ESM	M	ESM	M	ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	28.40 \pm 3.15		30.30 \pm 2.40		29.35 \pm 2.23	
	Machos	23.40 \pm 1.71		25.65 \pm 1.48		24.52 \pm 2.23	
	Total	25.90 \pm 1.81		27.98 \pm 1.44		26.93 \pm 1.57	
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	44.85 \pm 3.78		39.65 \pm 3.00		42.25 \pm 2.23	
	Machos	25.35 \pm 2.63		29.85 \pm 2.24		27.60 \pm 2.23	
	Total	35.10 \pm 2.76		34.75 \pm 2.01		34.92 \pm 1.57	
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	18.25 \pm 1.06		13.30 \pm 0.89		15.77 \pm 2.23	
	Machos	23.00 \pm 2.40		23.45 \pm 1.83		23.22 \pm 2.23	
	Total	20.63 \pm 1.35		18.38 \pm 1.29		19.50 \pm 1.57	
Total	Hembras	30.50 \pm 2.18		27.75 \pm 1.92		29.13 \pm 2.05	
	Machos	23.92 \pm 1.30		26.32 \pm 1.12		25.12 \pm 1.21	
	Total	27.21 \pm 1.30		27.03 \pm 1.11		27.12 \pm 1.20	

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

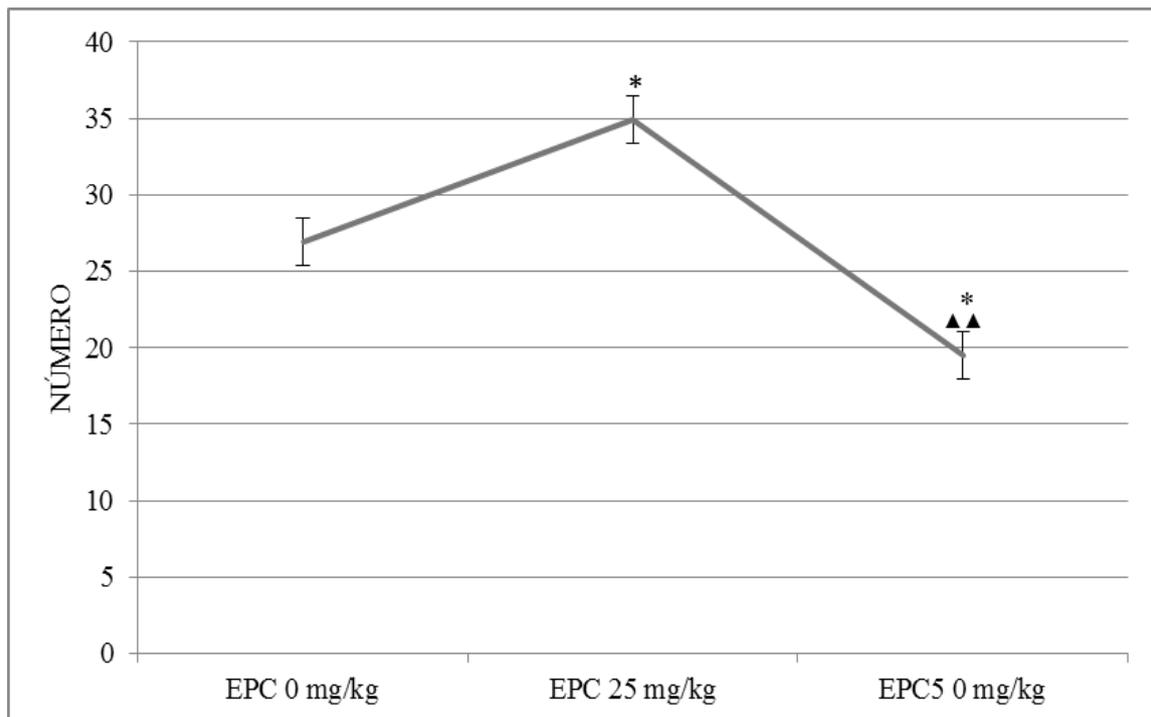
Como muestra la tabla y figura siguientes (2.3.1.1.1 y 2.3.1.1.1) se encontraron efectos significativos de EPC [F (2,114)= 23.89; p= 0.000]. El grupo EPC 25 mg/kg/día exhibió significativamente más erguidas que el control (p= 0.002) y que el EPC

50mg/kg/día ($p= 0.000$). Este último grupo presentó significativamente menos erguidas que el control ($p= 0.000$).

Tabla 2.3.1.1.1 MANOVA de medidas repetidas para las erguidas.

	F	gls	Sig	Post hoc	
EPC	23.89	2,114	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.002
				EPC 0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.003
				EPC 25mg/kg vs 50 mg/kg	0.000
EDAD	0.07	1,114	0.784		
SEXO	4.83	1,114	0.030		
EPC x EDAD	3.84	2,114	0.024		
EPC x SEXO	12.30	2,114	0.000		
EDAD X SEXO	16.29	2,114	0.000		

Figura 2.3.1.1.1 Media \pm ESM de la frecuencia de erguidas en los tres grupos.



Nota: $p<0.05$ * comparación con grupo control; $p<0.001$ ** comparación con EPC 25mg/kg/día.

La tabla 2.3.1.1.2 recoge el ANOVA realizado únicamente con los ratones machos. No se apreció efecto significativo de EPC en este índice conductual, ni tampoco interacción con la edad.

No obstante, sí observamos que la edad condiciona el comportamiento en esta prueba, como se observa en las medias \pm SEMs de 5^o y 7 semanas o sea de la adolescencia y la adultez temprana (23.92 ± 1.30 y 26.32 ± 1.12 respectivamente).

Tabla 2.3.1.1.2 Comparaciones del número de erguidas en los machos.

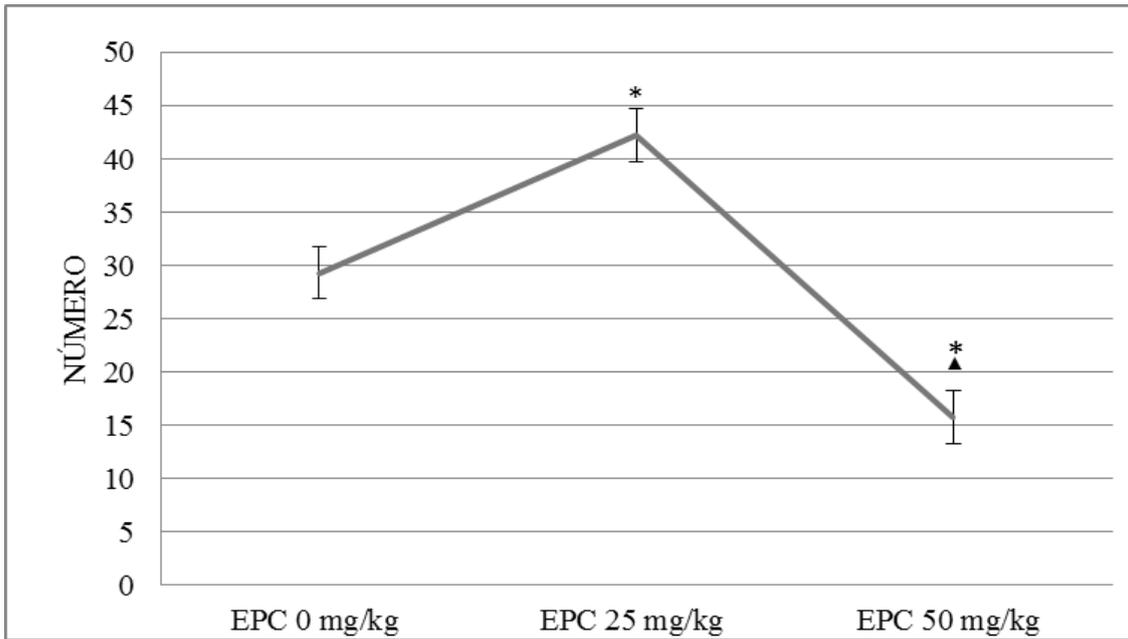
	F	gls	Sig
EPC	1.27	2,57	0.28
EDAD	10.94	1,57	0.002
EPC x EDAD	2.60	1,57	0.082

En cambio, en las hembras se encontraron diferencias significativas en las erguidas en función de la EPC [$F(2,57) = 29.24$; $p = 0.000$], como se aprecia en la tabla 2.3.1.1.3. Según las comparaciones post hoc, el grupo con EPC 25mg/kg/día mostró significativamente más erguidas ($p = 0.001$) que el control y que el tratado con EPC 50mg/kg/día ($p = 0.000$). A su vez las hembras de este último grupo presentaron significativamente menos erguidas ($p = 0.001$) que el control, como se advierte en la figura 2.3.1.1.2

Tabla 2.3.1.1.3 Comparaciones de las erguidas en las hembras.

	F	gls	Sig	Post hoc	Sig
EPC	29.24	2,57	0.000	EPC 0 mg/kg vs 25 mg/kg EPC 0 mg/kg vs 50 mg/kg EPC 25mg/kg vs 50 mg/kg	0.001 0.001 0.000
EDAD	6.86	1,57	0.011		
EPC x EDAD	4.91	2,57	0.011		

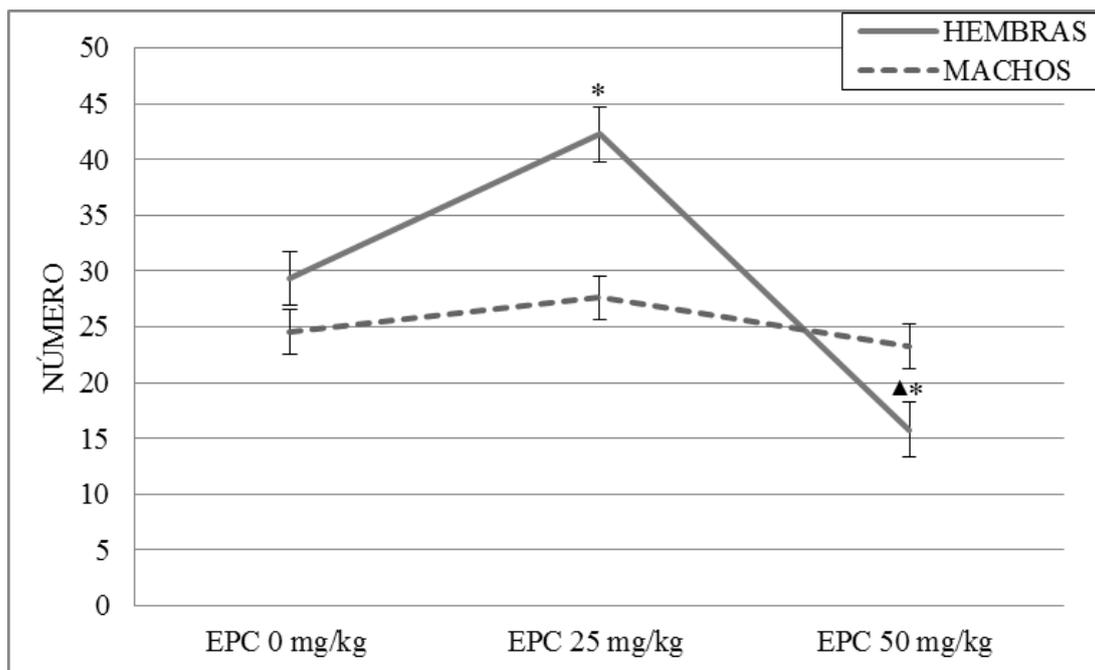
Figura 2.3.1.1.2 Media \pm ESM de las erguidas en las hembras.



Nota: $p < 0.05$ * comparación con grupo control; $p < 0.05$ ▲ comparación con EPC 25mg/kg/día.

Las hembras presentaron mayores erguidas que los machos. Las erguidas de las hembras se vieron afectadas por la EPC.

Figura 2.3.1.1.3 Media \pm ESM del número de erguidas en las hembras y los machos de los diferentes grupos.



Nota: $p < 0.05$ * comparación con grupo control; $p < 0.05$ ▲ comparación con EPC 25mg/kg/día.

Como resultó significativo el factor edad y la interacción EPC y Edad (Tabla 2.3.1.1.3) se realizaron ANOVAs en las erguidas de las hembras para cada observación, como muestra la tabla 2.3.1.1.4

En la primera observación las hembras tratadas con EPC 25mg/kg/día mostraron significativamente mayores erguidas [$F(2,57)= 21.33$; $p= 0.000$] que el control ($p= 0.001$) y que el tratado con EPC 50mg/kg/día ($p= 0.000$). Este último grupo, el tratado con la dosis mayor, presentó menos erguidas que el control ($p= 0.043$).

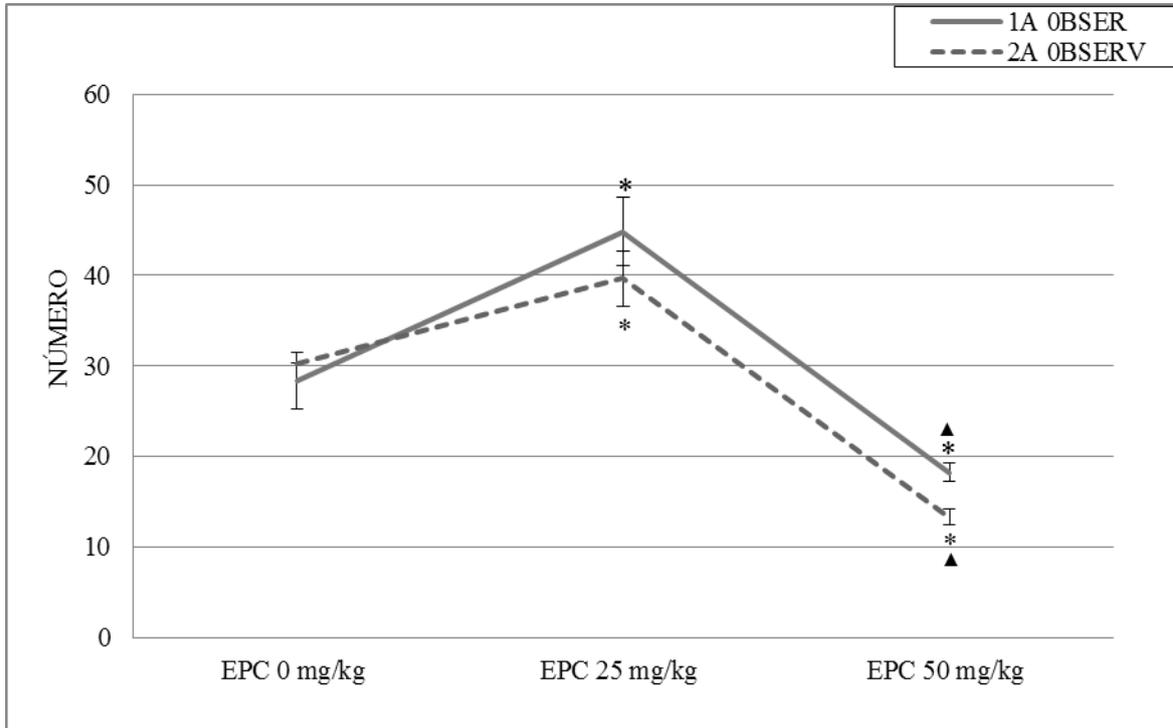
Al igual que en la segunda observación, las diferencias significativas de la EPC [$F(2,57)= 34.36$; $p= 0.000$] se dieron por los altos niveles de erguidas realizados por el grupo de EPC 25mg/kg/día en comparación al control ($p= 0.014$) y con el de EPC 50mg/kg/día ($p= 0.000$). Este último grupo, nuevamente mostró reducido número de erguidas ($p= 0.000$), en relación al control (ver figura 2.3.1.1.3).

En la siguiente tabla (2.3.1.1.4) se resumen los resultados de comparar las erguidas de las hembras en las dos edades evaluadas, o sea en las adolescentes y adultos jóvenes.

Tabla 2.3.1.1.4 Comparaciones de las erguidas en las hembras en la 5ª y 7ª semana

		F	gls	Sig			1ª obs	2ª obs
EPC	5ª sem	21.33	2,57	0.000	Post hoc		Sig	Sig
	7ª sem	34.36	2,57	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.001	0.014	
					EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.043	0.000	
					EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.000	0.000	

Figura 2.3.1.1.4. Media \pm ESM de las erguidas de las hembras de los tres grupos de EPC, en la 5^a y 7^a semana de edad.



Nota: $p < 0.05$ * comparación con grupo control; $p < 0.05$ ^ comparación con EPC 25mg/kg/día. Los signos arriba son comparaciones en la 1^a observación y los de abajo de la 2^a

En la tabla 2.3.1.1.5 se presentan los datos descriptivos de las erguidas de las hembras en las dos edades evaluadas.

Tabla 2.3.1.1.5. Media \pm ESM de las erguidas en las hembras en la 5^a y 7^a semana

	5 ^a SEMANA	7 ^a SEMANA
	M \pm ESM	M \pm ESM
EPC 0 mg/kg/día	28.40 \pm 3.15	30.30 \pm 2.40
EPC 25 mg/kg/día	44.85 \pm 3.78	39.65 \pm 3.00
EPC 50 mg/kg/día	18.25 \pm 1.06	13.30 \pm 0.89

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

En la segunda evaluación o sea en la realizada a la 7^a semana de edad, en los grupos con EPC 25 y 50/mg/kg/día se encontró una reducción importante de las erguidas, únicamente en las hembras.

2.3.1.2 Locomoción Central

Se presentan los datos descriptivos de la locomoción central, en las dos observaciones

Tabla 2.3.1.2 Media \pm ESM de las hembras y machos en la locomoción central, en la 5ª y 7ª semanas de edad.

		5ª SEM	7ª SEM	TOTAL
		M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	27.10 \pm 1.66	33.40 \pm 2.45	30.25 \pm 1.73
	Machos	26.80 \pm 1.41	32.80 \pm 1.51	29.80 \pm 1.73
	Total	26.95 \pm 1.07	33.10 \pm 1.42	30.02 \pm 1.22
COCAÍNA 25 mg/kg	Hembras	31.50 \pm 1.89	36.90 \pm 2.05	34.20 \pm 1.73
	Machos	27.25 \pm 2.16	32.10 \pm 2.08	29.67 \pm 1.73
	Total	29.38 \pm 1.45	34.50 \pm 1.49	31.93 \pm 1.22
COCAÍNA 50 mg/kg	Hembras	30.65 \pm 2.22	37.10 \pm 1.61	33.87 \pm 1.73
	Machos	26.90 \pm 1.73	29.50 \pm 1.40	28.20 \pm 1.73
	Total	28.78 \pm 1.42	33.30 \pm 1.22	31.03 \pm 1.22
Total	Hembras	29.75 \pm 1.13	35.80 \pm 1.19	32.78 \pm 1.16
	Machos	26.98 \pm 1.02	31.47 \pm 0.98	29.23 \pm 1.00
	Total	28.37 \pm 0.77	33.63 \pm 0.79	31.00 \pm 0.78

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

No se encontraron efectos significativos de la EPC sobre la locomoción central. Sólo resultó estadísticamente significativa la edad (5ª y 7ª semana) y el sexo. No obstante, estos factores no serán comentados porque no son objetivo de este estudio, salvo que hubiese aparecido interacción con EPC. Los análisis estadísticos se recogen en la tabla 2.3.1.2.1

Tabla 2.3.1.2.1 MANOVA de la locomoción central en los diferentes grupos.

	F	gls	Sig
EPC	0.61	2,114	0.545
EDAD	79.36	1,114	0.000
SEXO	6.30	1,114	0.013
EPC x EDAD	0.64	2,114	0.527
EPC x SEXO	1.25	2,114	0.288
EDAD x SEXO	1.75	1,114	0.188

2.3.1.3. Locomoción Periférica

Se muestran en la tabla 2.3.1.3 los datos descriptivos de la locomoción periférica.

Tabla 2.3.1.3. Media \pm ESM de la locomoción periférica de las hembras y los machos en la 5ª y 7ª semana de edad.

		5ª SEM	7ª SEM	TOTAL
		M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	48.50 \pm 4.86	54.85 \pm 4.79	51.67 \pm 2.80
	Machos	43.00 \pm 2.05	49.10 \pm 2.37	46.05 \pm 2.80
	Total	45.75 \pm 2.64	51.98 \pm 2.68	48.86 \pm 1.98
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	58.30 \pm 3.76	58.30 \pm 3.00	58.30 \pm 2.80
	Machos	37.70 \pm 2.11	45.10 \pm 2.37	41.40 \pm 2.80
	Total	48.00 \pm 2.69	51.70 \pm 2.16	49.85 \pm 1.98
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	70.80 \pm 2.61	76.20 \pm 3.37	73.50 \pm 2.80
	Machos	39.50 \pm 2.15	44.15 \pm 1.93	41.82 \pm 2.80
	Total	55.15 \pm 3.01	60.18 \pm 3.20	57.66 \pm 1.98
TOTAL	Hembras	59.20 \pm 2.49	63.12 \pm 2.48	61.16 \pm 2.48
	Machos	40.07 \pm 1.23	46.12 \pm 1.30	43.09 \pm 1.26
	Total	49.63 \pm 1.64	54.62 \pm 1.60	52.13 \pm 1.62

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

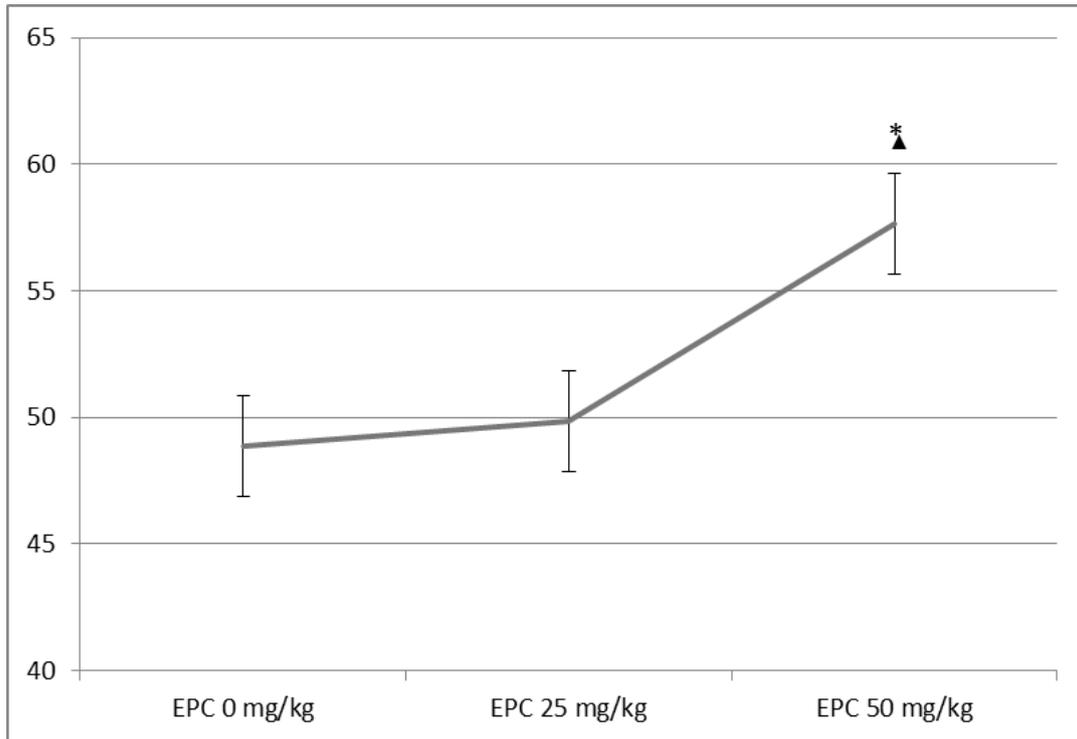
Se encontró un efecto significativo de la EPC sobre la locomoción periférica [F(2,114)= 5.89; p= 0.004], ver tabla 2.3.1.3.1. De acuerdo al post hoc, el grupo con EPC 50 mg/kg/día exhibió mayor locomoción periférica que el EPC 25mg/kg/día (p= 0.017) y que el grupo control (p= 0.006). Sin diferencias entre estos dos últimos grupos.

Tabla 2.3.1.3.1 MANOVA de la Locomoción Periférica entre los grupos de estudio.

	F	gl	Sig	post hoc	Sig
EPC	5.89	2,57	0.004	EPC 0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.934
				EPC 0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.006
				EPC 25mg/kg vs 50 mg/kg	0.017
EDAD	20.84	1,57	0.000		
SEXO	62.05	1,57	0.000		
EPC x EDAD	0.44	2,57	0.641		
EPC x SEXO	10.81	2,57	0.000		
EDAD x SEXO	0.95	1,57	0.330		

En la figura (2.3.1.3.1.) se muestran la locomoción periférica de los tres grupos.

Figura 2.3.1.3.1. Media \pm ESM de la Locomoción Periférica de los tres grupos.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\blacktriangle$ comparación con EPC 25mg/kg/día.

Los efectos de la EPC fueron dependientes del sexo de los sujetos, como nos indicó la interacción estadísticamente significativa de EPC y Sexo [$F(2,114)=10.81;p=0.000$], que se presenta en la tabla 2.3.1.3. Las hembras mostraron mayor locomoción periférica en comparación a los machos en las dos observaciones realizadas a la 5^a y 7^a semana de edad o sea en la adolescencia y la adultez temprana.

También se observó un aumento de la locomoción periférica en la segunda evaluación en todos los grupos del presente estudio.

Como la interacción EPC y sexo resultó significativa analizamos la ejecución de las hembras y los machos por separado. De esta forma, inicialmente presentamos los resultados de las comparaciones en la locomoción periférica entre las hembras (tabla 2.3.1.3.2) y luego entre los machos (tabla 2.3.1.3.3).

Tabla 2.3.1.3.2 Comparaciones en la locomoción periférica de las hembras

	F	gls	Sig	post hoc	Sig
EPC	10.56	2,57	0.000	EPC 0 mg/kg vs 25mg/kg	0.368
				EPC 0 mg/kg vs 50mg/kg	0.000
				EPC 25 mg/kg vs 50 mg/kg	0.008
EDAD	4.12	1,57	0.047		
EPC x EDAD	1.05	2,57	0.356		

Los análisis de machos y hembras por separado mostraron que el efecto de EPC se limitó a las hembras [$F(2,57)= 10.56$; $p= 0.000$], no a los machos: [$F(2,57)= 1.68$; $p= 0.195$].

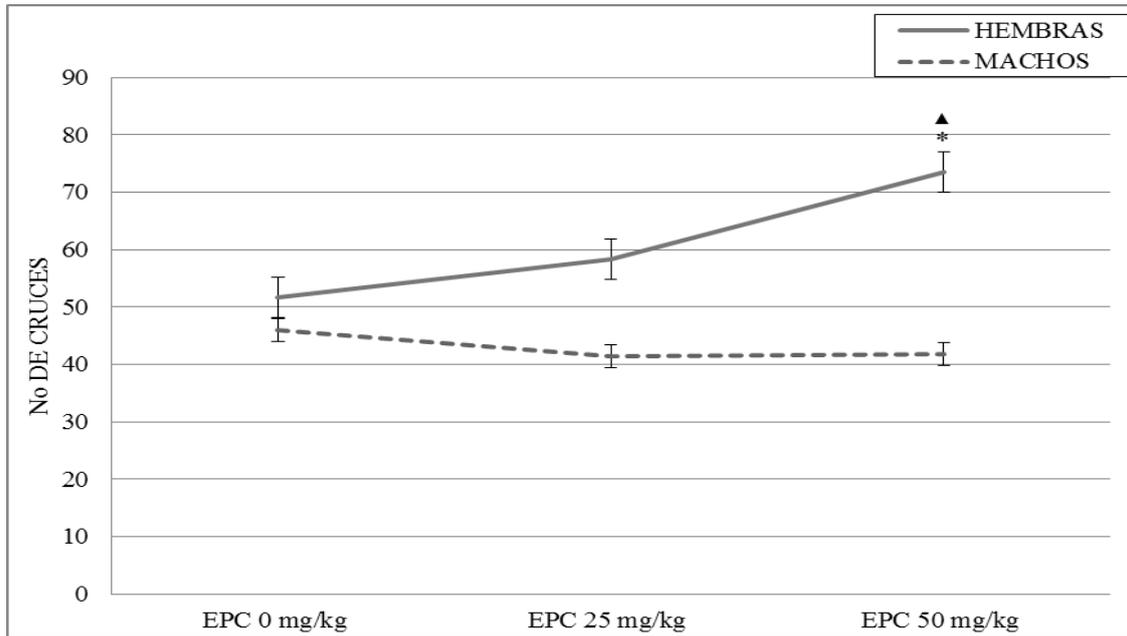
En los machos las únicas diferencias encontradas fueron entre las dos mediciones, o sea entre la adolescencia y la adultez temprana. En esta última (en la 2ª medición) se incrementó la locomoción periférica (Tabla 2.3.1.3.3).

Tabla 2.3.1.3.3 Comparaciones de la Locomoción Periférica entre los machos.

	F	gls	Sig
EPC	1.68	2,57	0.195
EDAD	35.09	1,57	0.000
EPC x EDAD	0.60	2,57	0.550

Las hembras del grupo de 50 mg/kg/día mostraron mayor locomoción periférica que las del control ($p= 0.000$) y que las del EPC 25/mg/kg/día ($p= 0.008$). Se representa la locomoción periférica de los ratones hembras expuestas prenatalmente a cocaína en la figura 2.3.1.3.2.

Figura 2.3.1.3.2 Media \pm ESM de la locomoción periférica de las hembras y los machos en los grupos.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\Delta$ comparación con EPC 25mg/kg/día.

2.3.1.4 Excretas

Se presentan en la tabla 2.3.1.4 los datos descriptivos de las excretas, en los diferentes grupos conformados de esta investigación.

Tabla 2.3.1.4 Media \pm ESM de las excretas de los grupos en la 5ª y 7ª semana

		5ª SEMANA	7ª SEMANA	TOTAL
		M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	2.55 \pm 0.82	2.85 \pm 0.58	2.70 \pm 0.22
	Machos	2.40 \pm 0.88	2.55 \pm 0.51	2.47 \pm 0.22
	Total	2.48 \pm 0.84	2.70 \pm 0.56	2.58 \pm 0.15
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	2.40 \pm 0.75	2.60 \pm 0.50	2.52 \pm 0.22
	Machos	3.20 \pm 0.76	2.10 \pm 0.64	2.62 \pm 0.22
	Total	2.80 \pm 0.85	2.35 \pm 0.62	2.57 \pm 0.15
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	2.45 \pm 0.88	1.70 \pm 0.65	2.07 \pm 0.22
	Machos	1.75 \pm 1.02	1.90 \pm 0.78	1.90 \pm 0.22
	Total	2.10 \pm 1.00	1.80 \pm 0.72	1.98 \pm 0.15
TOTAL	Hembras	2.48 \pm 0.21	2.38 \pm 0.13	2.43 \pm 0.17
	Machos	2.43 \pm 0.22	2.23 \pm 0.14	2.33 \pm 0.18
	Total	2.46 \pm 0.15	2.31 \pm 0.10	2.38 \pm 0.12

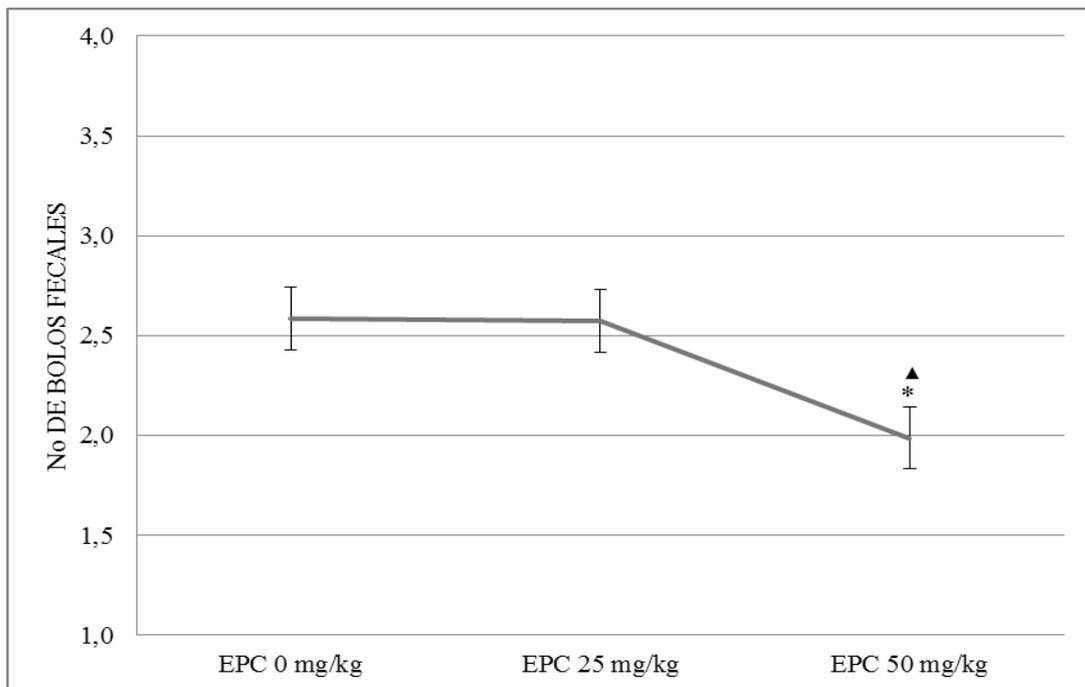
Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Se encontraron efectos principales de EPC en las excretas [$F(2,114)= 4.78$; $p= 0.010$]. El grupo EPC 50mg/kg/día presentó menos ($p= 0.021$) excretas en comparación al control ($p= 0.025$) y al grupo EPC 25 mg/kg/día, de acuerdo a la tabla 2.3.1.4.1.

Tabla 2.3.1.4.1. MANOVA de las excretas

	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	4.78	2,114	0.010	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.990
				EPC-0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.021
				EPC-25 mg/kg vs 50 mg/kg	0.025
EDAD 5ª Y 7ª SEM	0.81	1,114	0.369		
SEXO	0.30	1,114	0.582		
EPC x SEXO	0.31	2,114	0.733		
EPC x EDAD	1.42	2,114	0.245		
EDAD x SEXO	0.90	1,114	0.764		

El grupo control y el tratado con la EPC 25mg/kg/día presentaron niveles similares de excretas, como se aprecia en la figura 2.3.1.4.1, estos niveles fueron mayores que los del grupo EPC 50mg/kg/día.

Figura 2.3.1.4.1 Media \pm ESM de las excretas en los tres grupos.

Nota: $p<0.05^*$ comparación con grupo control; $p<0.05^\Delta$ comparación con EPC 25mg/kg/día.

No se encontraron más diferencias en las excretas, en ningún factor como tampoco en las diferentes interacciones.

2.3.1.5 Autoaseo

Se presentan los datos descriptivos del autoaseo en la tabla 2.3.1.5.

Tabla 2.3.1.5. Media \pm ESM de las hembras y los machos de los grupos en la 5^a y 7^a semana

		5 ^a SEM	7 ^a SEM	TOTAL
		M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	2.95 \pm 1.79	3.15 \pm 1.38	3.05 \pm 0.29
	Machos	2.95 \pm 1.82	3.50 \pm 1.31	3.22 \pm 0.29
	Total	2.95 \pm 1.78	3.33 \pm 1.34	3.13 \pm 0.20
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	3.65 \pm 1.89	3.05 \pm 1.90	3.35 \pm 0.29
	Machos	3.45 \pm 1.90	2.70 \pm 1.52	3.07 \pm 0.29
	Total	3.55 \pm 1.88	2.88 \pm 1.71	3.21 \pm 0.20
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	2.10 \pm 1.77	3.00 \pm 0.79	2.55 \pm 0.29
	Machos	2.25 \pm 1.58	2.40 \pm 1.35	2.32 \pm 0.29
	Total	2.18 \pm 1.66	2.70 \pm 1.13	2.43 \pm 0.20
Total	Hembras	2.90 \pm 0.25	3.07 \pm 0.18	2.98 \pm 0.21
	Machos	2.88 \pm 0.23	2.87 \pm 0.19	2.88 \pm 0.21
	Total	2.89 \pm 0.17	2.97 \pm 0.13	2.93 \pm 0.15

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

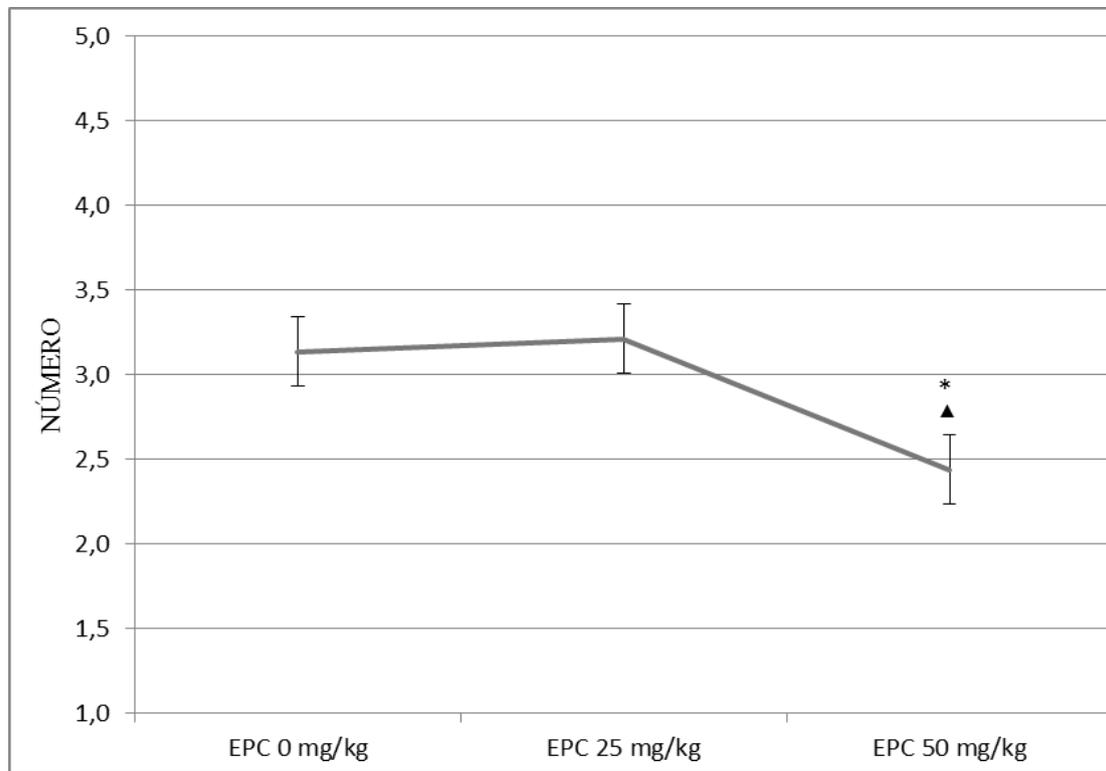
A continuación en la tabla 2.3.1.5.1 se resumen los resultados obtenidos tras la aplicación del MANOVA de medidas repetidas en el autoaseo.

Tabla 2.3.1.5.1 MANOVA del autoaseo.

	F	Sig		Sig	
EPC	4.32	2,114	0.015	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.940
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.046
				EPC-25 mg/kgvs 50 mg/kg	0.024
EDAD	0.18	1,114	0.672		
SEXO	0.20	1,114	0.649		
EPC x EDAD	4.56	2,114	0.012		
EDAD x SEXO	0.26	1,114	0.605		
EPC x SEXO	0.36	2,114	0.698		

Se encontraron diferencias significativas del autoaseo entre los grupos con EPC [F(2,114)= 4.32; p= 0.015]; siendo el EPC 50mg/kg/día el que realizó menos autoaseo (p= 0.046) comparado con el control y con el de EPC 25mg/kg/día (p= 0.024) de acuerdo al post hoc. Estos dos últimos grupos no presentan diferencias en la frecuencia del autoaseo.

Figura 2.3.1.5.1 Media ± ESM del autoaseo en los diferentes grupos del estudio



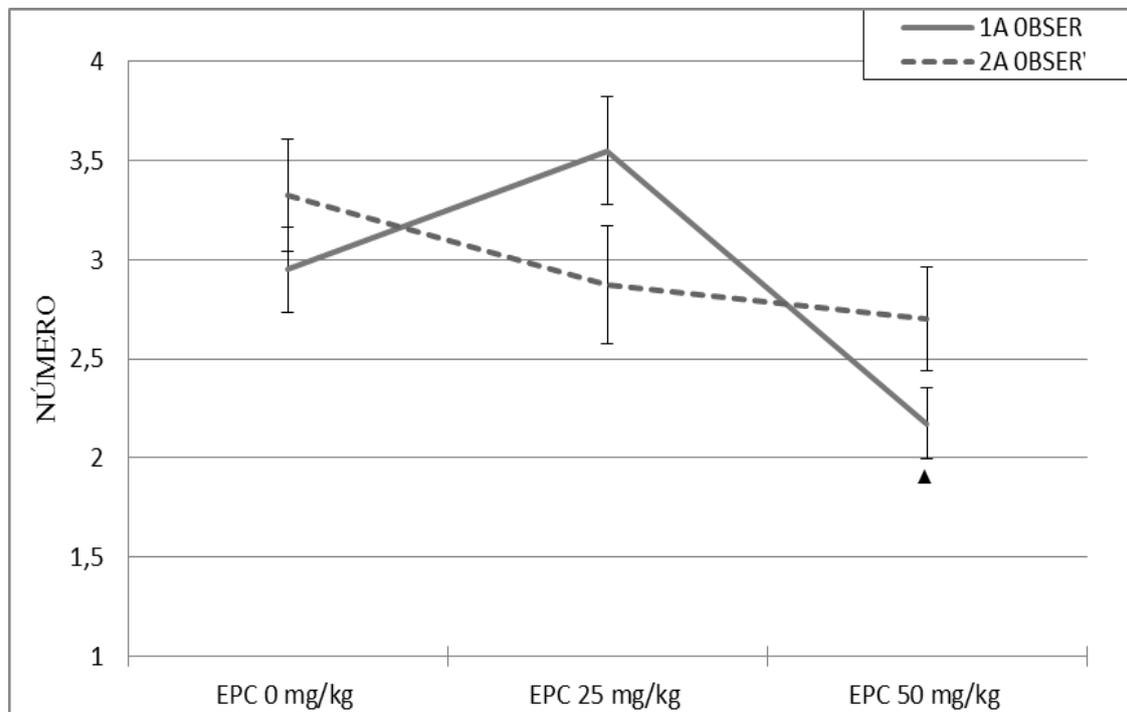
Nota: p<0.05* comparación con grupo control; p<0.05▲ comparación con EPC 25mg/kg/día

En el autoaseo, tabla 2.3.1.5.1, la interacción EPC y edad resultó significativa [F(2,114)= 4.56; p= 0.012), por lo que se decidió analizar con ANOVAs simples en cada edad como se muestra en la tabla 2.3.1.5.2

Tabla 2.3.1.5.2 Comparaciones del autoaseo

		F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	5ª SEM	5.87	2,114	0.004	EPC 0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.299
					EPC 0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.136
					EPC 25 mg/kg vs 50 mg/kg	0.003
	7ª SEM	2.06	2,114	0.131		
SEXO	5ª SEM	0.00	1,114	0.960		
	7ª SEM	0.59	1,114	0.442		
EPC X SEXO	5ª SEM	0.09	2,114	0.909		
	7ª SEM	1.20	2,114	0.304		

Únicamente se encontraron en la adolescencia (5ª semana de edad) diferencias significativas entre el EPC [$F(2,114)= 5.87$; $p= 0.004$), los sujetos de la EPC 50 mg/kg/día realizaron menos autoaseo que el grupo EPC 25mg/kg ($p= 0.003$). Sin embargo no se encontraron diferencias con el grupo control, como puede observarse en la figura 2.3.1.5.2.

Figura 2.3.1.5.2. Media \pm ESM del autoaseo en los tres grupos en la 5ª y a la 7ª semana de edad.

Nota: $p < 0.05$ ▲ comparación con EPC 25mg/kg/día.

2.3.1.6 Tiempo en agujeros

Presentamos los datos descriptivos, en la tabla 2.3.1.6, del tiempo en agujeros de los tres grupos de tratamiento.

Tabla 2.3.1.6. Media y error estándar del tiempo en los agujeros de las hembras y los machos de los grupos.

		5ª SEMANA		7ª SEMANA		TOTAL	
		M ± ESM		M ± ESM		M ± ESM	
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	18.20	± 14.11	23.85	± 8.86	18.22	± 1.14
	Machos	24.70	± 17.16	24.10	± 7.69	22.42	± 1.14
	Total	21.45	± 15.85	23.98	± 8.19	20.32	± 0.81
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	32.40	± 13.95	24.20	± 12.98	22.20	± 1.14
	Machos	17.50	± 11.52	17.45	± 8.51	18.30	± 1.14
	Total	24.95	± 14.71	20.83	± 11.36	20.25	± 0.81
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	21.80	± 10.70	28.40	± 6.54	21.87	± 1.14
	Machos	19.15	± 15.09	16.85	± 4.06	20.25	± 1.14
	Total	20.48	± 12.98	22.63	± 7.94	21.06	± 0.81
Total	Hembras	24.13	± 1.83	25.48	± 1.28	24.81	± 1.55
	Machos	20.45	± 1.92	19.47	± 0.99	19.96	± 1.45
	Total	22.29	± 1.33	22.48	± 0.85	22.38	± 1.09

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

El tiempo de exploración en agujeros (tabla 2.3.1.6.1), no fué diferente entre los grupos de EPC.

Tabla 2.3.1.6.1 MANOVA del Tiempo en agujeros.

MANOVA	F	gls	Sig
EPC	0.28	2,114	0.756
SEXO	9.37	1,114	0.003
EDAD	0.18	1,114	0.672
EPC x SEXO	7.20	2,114	0.001
EPC x EDAD	2.39	2,114	0.096
EDAD x SEXO	0.70	1,114	0.404

Resultaron significativas las interacciones EPC y sexo [$F(2,114)= 7.20$; $p= 0.001$) por lo que analizamos separadamente el tiempo en los agujeros de las hembras y de los

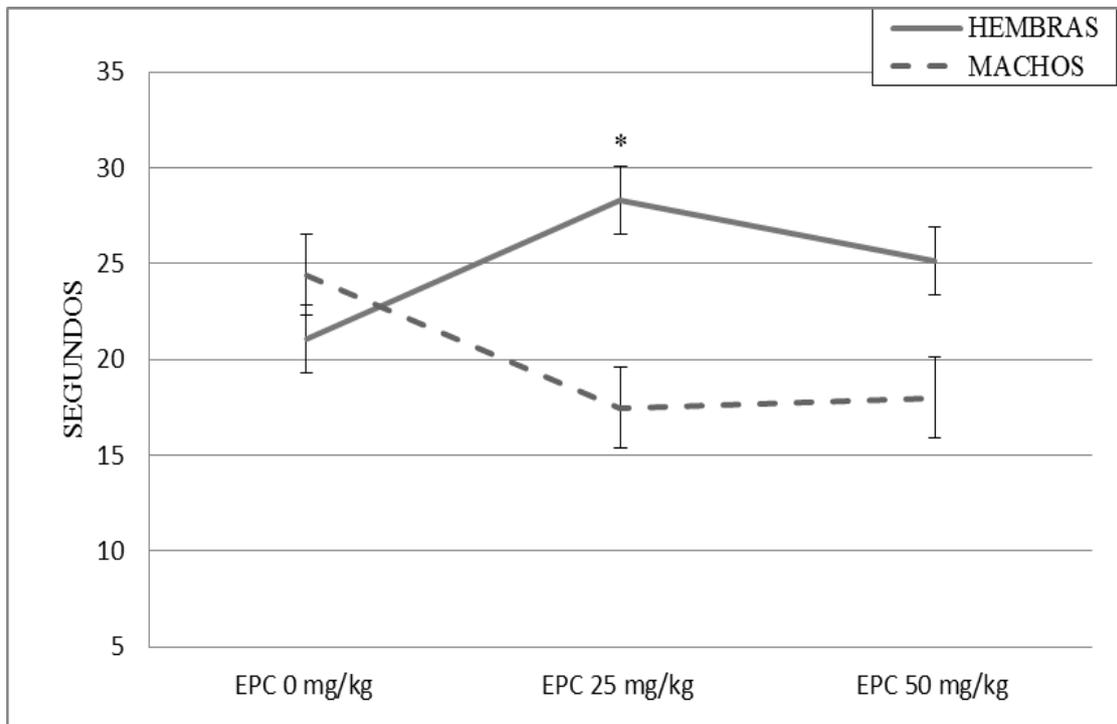
machos. Resumimos las comparaciones del tiempo en los agujeros de las hembras (tabla 2.3.1.6.2).

Tabla 2.3.1.6.2 Comparaciones del tiempo en agujeros en las hembras

	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	4.23	2	0.019	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.014
				EPC-0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.243
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.414
EDAD	0.38	1	0.535		
EPC x EDAD	4.88	2	0.011		

En las hembras se observó efecto significativo de la EPC [$F(2,57)= 4.23$; $p= 0.019$], el grupo tratado con EPC 25mg/kg/día exploró más tiempo los agujeros que el control ($p= 0.014$). Además resulto significativa la interacción EPC y edad.

Figura 2.3.1.6.1. Media \pm ESM del tiempo de agujeros en los las hembras y los machos.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control

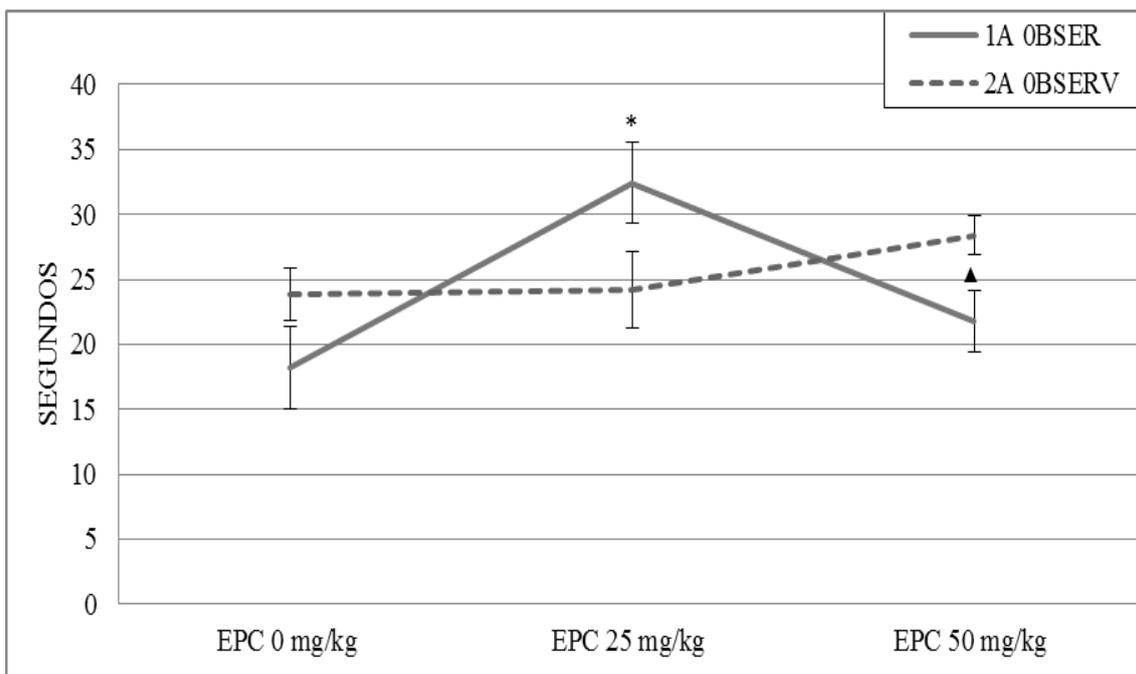
Al resultar significativa la interacción EPC y edad [F(2,57)= 4.88; p= 0.011] en las hembras; analizamos cada edad. En la tabla 2.3.1.6.3 se describen los resultados del tiempo en los agujeros empleado en las hembras en la adolescencia y en la adultez temprana.

Tabla 2.3.1.6.3 Comparaciones del tiempo en los agujeros en las hembras de los s grupos del estudio en las dos edades evaluadas

	EPC Sig	gl	post Hoc	Sig
5ª SEM	F=6.42; p= 0.003	2,57	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.003
			EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	1.000
			EPC-25 mg/kg vs 50 mg/kg	0.038
7ª SEM	F=1.32 ; p=0.273	2,57		

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de EPC, únicamente en la primera observación [F(2,57)= 6.42; p= 0.003]. Siendo el EPC 25mg/kg/día el de mayor tiempo de exploración en los agujeros (p= 0.003), en relación al grupo control y al EPC 50mg/kg/día (p=0.038), sin diferencias entre estos dos grupos.

Figura 2.3.1.6.2. Media ± ESM del tiempo en los agujeros en las hembras, en las dos edades



Nota: p<0.05* comparación con grupo control; p<0.05▲ comparación con EPC 25mg/kg/día

En cuanto al tiempo en los agujeros empleado por los machos, las diferencias significativas entre los grupos de EPC [$F(2,57)= 3.38$; $p= 0.041$], no se detectaron en el post hoc, porque no alcanzaron el nivel de significación preestablecido. Tabla 2.3.1.6.4.

Tabla 2.3.1.6.4 Resultados del tiempo en los agujeros de los machos del presente estudio

F		gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	3.38	2,57	0.041	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.069
				EPC-0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.106
				EPC-25 mg/kg vs 50 mg/kg	1.000
EDAD	0.31	1,57	0.577		
EPC x EDAD	0.14	2,57	0.862		

En la edad y la interacción EPC y edad no se encontraron diferencias significativas.

2.3.1.7 Entradas a los Agujeros

En la tabla 2.3.1.7 se presentan los datos descriptivos (media y error estándar) de la frecuencia de entradas a los agujeros en el tablero de agujeros.

Tabla 2.3.1.7 Media \pm ESM de las entradas a los agujeros de los grupos, en la 5ª y 7ª semana.

		5ª SEMANA	7ª SEMANA	TOTAL
		M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	16.55 \pm 4.09	19.90 \pm 3.87	18.22 \pm 1.14
	Machos	20.10 \pm 5.06	24.75 \pm 7.88	22.42 \pm 1.14
	Total	18.33 \pm 4.89	22.33 \pm 6.60	20.32 \pm 0.81
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	22.70 \pm 5.70	21.70 \pm 4.05	22.20 \pm 1.14
	Machos	17.55 \pm 6.74	19.05 \pm 6.56	18.30 \pm 1.14
	Total	20.13 \pm 6.69	20.38 \pm 5.55	20.25 \pm 0.81
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	18.10 \pm 8.47	25.65 \pm 5.98	21.87 \pm 1.14
	Machos	19.35 \pm 6.15	21.15 \pm 6.00	20.25 \pm 1.14
	Total	18.73 \pm 7.33	23.40 \pm 6.34	21.06 \pm 0.81
Total	Hembras	19.12 \pm 0.87	22.42 \pm 0.68	20.77 \pm 0.78
	Machos	19.00 \pm 0.78	21.65 \pm 0.92	20.33 \pm 0.85
	Total	19.06 \pm 0.58	22.03 \pm 0.57	20.55 \pm 0.58

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Las entradas a los agujeros, como se observa en la tabla 2.3.1.7.1 no fueron diferentes entre los grupos de EPC.

Tabla 2.3.1.7.1 MANOVA de las entradas a los agujeros.

	F	gls	Sig
EPC	0.30	2,114	0.736
EDAD	25.0	1,114	0.000
SEXO	0.22	1,114	0.638
EPC x EDAD	5.52	2,114	0.005
EPC x SEXO	6.64	2,114	0.002
EDAD x SEXO	0.30	1,114	0.580

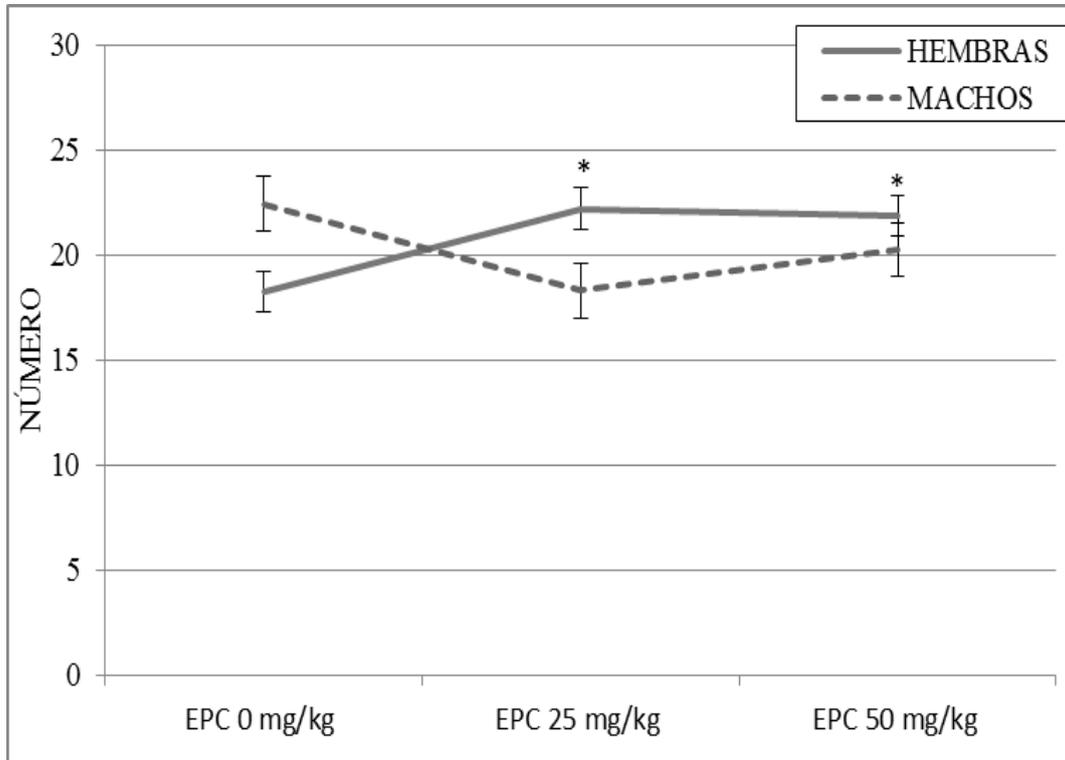
Fueron significativas las interacciones EPC y edad [$F(2,114)= 5.52$; $p= 0.005$]; EPC y sexo [$F(2,114)= 6.64$; $p= 0.002$] por lo que inicialmente se analizó por separado la ejecución de las entradas a los agujeros en las hembras y en los machos. A continuación se resumen los resultados de las entradas a los agujeros de las hembras (tabla 2.3.1.7.2)

Tabla 2.3.1.7.2 Comparaciones de las entradas a los agujeros de las hembras

	F	gls	Sig	Post Hoc	Sig
EPC	5.12	2,57	0.009	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.015
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.028
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.970
EDAD	13.17	1,57	0.001		
EPC x EDAD	7.36	1,57	0.001		

Las hembras de los grupos con EPC [$F(2,57)= 5.12$; $p= 0.009$] mostraron diferente número de entradas a los agujeros. Siendo las tratadas con cocaína 25mg/kg/día y 50mg/kg/día las que entraron más a los agujeros ($p= 0.015$) y ($p= 0.028$), respectivamente, comparadas con el control. Entre estos dos grupos EPC 25 y 50 mg/kg/día no se encontraron diferencias en la frecuencia de las entradas a los agujeros.

Figura 2.3.1.7.1 Media \pm ESM de las entradas a los agujeros de las hembras y los machos de los diferentes grupos.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control.

En los machos no se encontraron diferencias entre los grupos de EPC, únicamente entre las observaciones realizadas en la adolescencia y en la adultez temprana (Tabla 2.3.1.7.3). En la segunda observación realizada a las 7 semanas de edad, se encontró que los machos incrementaron las entradas a los agujeros (ver tabla 2.3.1.7).

Tabla 2.3.1.7.3 Comparaciones de las entradas a los agujeros de los machos

	F	gls	Sig
EPC	2.54	2,57	0.088
EDAD	12.87	1,57	0.001
EPC x EDAD	1.84	2,57	0.167

En las hembras la interacción EPC y edad fue significativa [$F(2,57) = 7.36$; $p = 0.001$], como se observó en la tabla 2.3.1.7.2; por lo que se decidió explorar

individualmente la primera y la segunda observación respecto a las entradas a los agujeros.

Los resultados obtenidos tras estas comparaciones se presentan en la tabla 2.3.1.7.4, al igual que los factores, el valor F los grados de libertad y la significación asociada, además se presentan las pruebas post hoc con su significación.

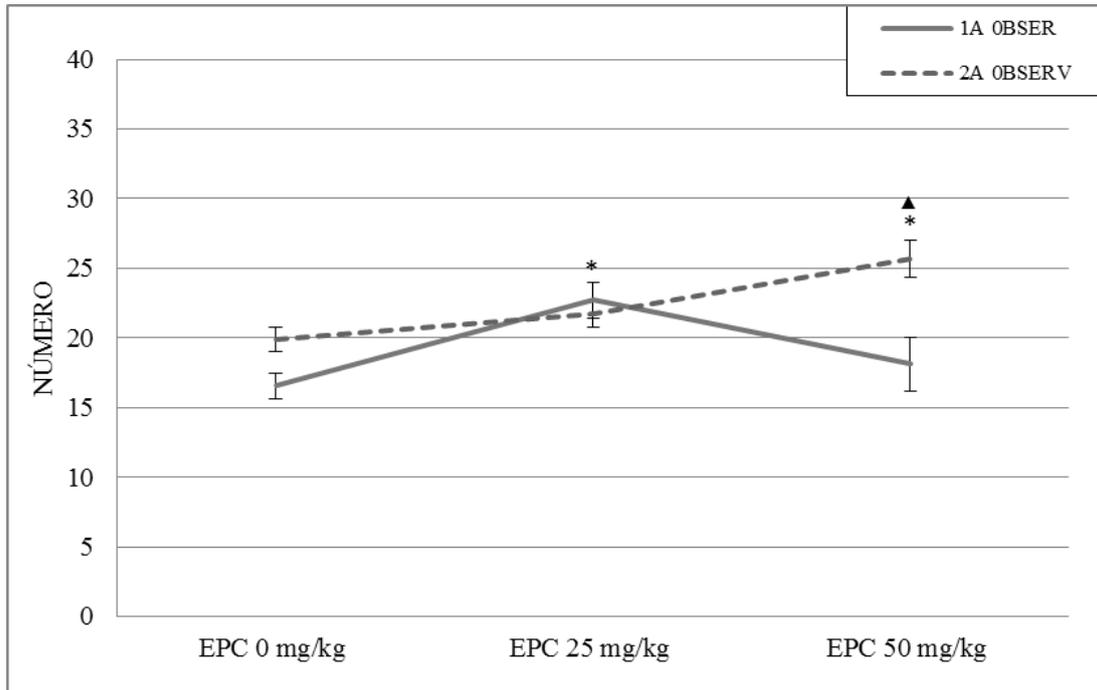
Tabla 2.3.1.7.4 Comparaciones de las entradas a los agujeros de las hembras en la 5ª y 7ª semana.

	F	gls	Sig	Post hoc	Sig
5ª SEMANA	F=5.06	2,57	p= 0.009	EPC-0 mg/kg vs 25mg/kg	0.010
				EPC-0 mg/kg vs 50mg/kg	1.000
				EPC-25 mg/kg vs 50 mg/kg	0.077
7ª SEMANA	F=7.71	2,57	p= 0.001	EPC-0 mg/kg vs 25mg/kg	0.703
				EPC-0 mg/kg vs 50mg/kg	0.001
				EPC-25 mg/kg vs 50mg/kg	0.032

Se encontraron diferencias significativas [$F(2,57)= 5.06$; $p= 0.009$] en las entradas a los agujeros entre los EPC, en las hembras a las 5 semanas de edad o sea en la adolescencia. Las del EPC 25mg/kg/día entraron más veces a los agujeros ($p= 0.010$) que las del grupo control.

Y en la segunda observación realizada en la 7ª semana de edad se encontraron efectos significativos de la EPC [$F(2,57)= 7.71$; $p= 0.001$]. El análisis post hoc mostró que hembras de la EPC 50mg/kg/día entraron más que las del grupo control ($p= 0.001$) y que las del EPC 25mg/kg/día ($p= 0.032$); estos dos últimos grupos presentaron niveles semejantes de entradas a los agujeros.

Figura 2.3.1.7.2 Media \pm ESM de las entradas a los agujeros en las hembras en la 5ª y 7ª semanas.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\blacktriangle$ comparación con EPC 25mg/kg/día

En el MANOVA de medidas repetidas inicial (ver tabla 2.3.1.7.1) fué significativa la interacción EPC y edad [$F(2,114) = 5.52$; $p = 0.005$] por lo que se decidió indagar más acerca esta interacción, para lo que analizamos mediante ANOVAs separadamente a cada observación.

Tabla 2.3.1.7.5 Comparaciones de las entradas a los agujeros en la 5ª y 7ª semana.

		F	gl	Sig
EPC	5ª SEM	0.93	2,57	0.397
	7ª SEM	2.70	2,57	0.071
SEXO	5ª SEM	0.01	1,57	0.918
	7ª SEM	0.50	1,57	0.478
EPC x SEXO	5ª SEM	5.29	2,57	0.006
	7ª SEM	7.05	2,57	0.001

En la 5ª y 7ª semana, únicamente resultaron significativas las interacciones EPC y sexo tanto en la primera [$F(2,57)= 7.05$; $p= 0.001$] como en la segunda observación [$F(2,57)= 5.29$; $p=0.006$]. Estas interacciones ya se revisaron anteriormente.

2.3.2 Laberinto en cruz

Para analizar los diferentes índices observados en el laberinto en cruz se siguió el mismo procedimiento que utilizamos en el tablero de agujeros. Inicialmente se realizó un MANOVA de medidas repetidas $3 \times 2 \times 2$, que corresponden a los tres grupos de tratamiento EPC, 2 sexos (hembras y machos) y 2 observaciones (a las 5 y a las 7 semanas de edad). Después utilizamos ANOVAs simples, con un alpha de 0.05.

Y de igual forma que en el tablero de agujeros, únicamente tomaremos las comparaciones de EPC y sus interacciones.

Tabla 2.3.2 MANOVA de los índices del Laberinto en cruz.

	F	gl	Sig
EPC	1.29	10	0.233
EDAD	13.36	5	0.000
SEXO	1.47	5	0.205
EPC x SEXO	1.24	10	0.264
EPC x EDAD	1.56	10	0.119
EDAD x SEXO	0.13	5	0.984

A partir del MANOVA de medidas repetidas se encontraron diferencias significativas únicamente en el factor edad [$F(5,111)= 13.36$; $p=0.000$]. Las diferencias de cada índice evaluado en el laberinto en cruz se presentan en la tabla 2.3.2.1. Se especifica cada índice con el valor F, los grados de libertad y la significación asociada.

Tabla 2.3.2.1 Comparaciones entre las dos observaciones de los diferentes índices del laberinto en cruz

Diferencias en edad	F	gls	Sig	Resultado
Entrada a los brazos abiertos	53.64	5,111	0.000	disminuyeron
Entrada a los brazos cerrados	49.80	5,111	0.000	disminuyeron
Tiempo en brazos abiertos	29.73	5,111	0.000	disminuyeron
Tiempo en brazos cerrados	30.64	5,111	0.000	aumentaron
Porcentaje en Brazos abiertos	30.51	5,111	0.000	disminuyeron

En vista que únicamente se encontraron diferencias entre las evaluaciones realizadas a la 5ª y 7ª semana de edad, cuyos resultados ya se presentaron; se analizaron los datos por separado en cada una de estas observaciones, quedando 3 x 2, tres grupos de EPC (0, 25 y 50mg/kg/día), hembras y machos, en los diferentes índices del laberinto.

2.3.2.2. Entradas a los brazos cerrados

Se presentan los datos descriptivos de las entradas a los brazos cerrados por los diferentes grupos del presente estudio (ver tabla 2.3.2.2)

Tabla 2.3.2.2. Media \pm ESM de las entradas a los brazos cerrados en las hembras y los machos de los grupos en la 5ª y 7ª semana.

		5ª SEMANA	7ª SEMANA	TOTAL
		M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	15.55 \pm 0.60	13.10 \pm 0.58	14.32 \pm 0.84
	Machos	16.25 \pm 1.09	13.60 \pm 0.62	14.92 \pm 0.84
	Total	15.90 \pm 0.61	13.35 \pm 0.42	14.62 \pm 0.59
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	15.29 \pm 1.06	13.43 \pm 1.14	14.35 \pm 0.82
	Machos	16.00 \pm 1.06	12.85 \pm 0.49	14.42 \pm 0.84
	Total	15.63 \pm 0.74	13.15 \pm 0.62	14.39 \pm 0.58
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	16.55 \pm 1.25	11.95 \pm 0.87	14.25 \pm 0.84
	Machos	16.90 \pm 1.06	13.75 \pm 1.42	15.32 \pm 0.84
	Total	16.73 \pm 0.81	12.85 \pm 0.83	14.78 \pm 0.59
TOTAL	Hembras	15.79 \pm 0.60	12.82 \pm 0.53	14.31 \pm 0.48
	Machos	16.38 \pm 0.60	13.40 \pm 0.53	14.89 \pm 0.48
	Total	16.08 \pm 0.42	13.11 \pm 0.37	14.60 \pm 0.57

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

En la tabla 2.3.2.2.1 se describen las comparaciones realizadas en en la adolescencia (5ª semana de edad) y en la adultez joven (7ª semana de edad)

Tabla 2.3.2.2.1 Comparaciones de las entradas a los brazos cerrados en la 5ª y 7ª semana de edad.

	5ª SEMANA			7ª SEMANA		
	F	gl	Sig	F	gl	Sig
EPC	0.58	2,115	0.558	0.14	2,115	0.864
SEXO	0.47	1,115	0.492	0.57	1,115	0.448
EPC x SEXO	0.01	2,115	0.981	0.83	2,115	0.437

No se encontraron diferencias en las entradas a los brazos cerrados en ninguna de las edades evaluadas, ni en los factores ni en la interacción.

2.3.2.3. Entradas a los brazos abiertos

Inicialmente se describen los datos (tabla 2.3.2.3) de las entradas a los brazos abiertos con la media y el error estándar en los diferentes grupos establecidos.

Tabla 2.3.2.3. Media \pm ESM de las entradas a los brazos abiertos de las hembras y los machos de los grupos en la 5ª y 7ª semana de edad.

		5ª SEMANA	7ª SEMANA	TOTAL
		M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	15.00 \pm 0.60	12.35 \pm 0.61	13.67 \pm 0.84
	Machos	15.85 \pm 1.10	12.90 \pm 0.63	14.37 \pm 0.84
	Total	15.43 \pm 0.62	12.63 \pm 0.44	14.02 \pm 0.59
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	14.71 \pm 0.98	12.81 \pm 1.17	13.76 \pm 0.82
	Machos	15.25 \pm 0.95	12.40 \pm 0.49	13.82 \pm 0.84
	Total	14.98 \pm 0.68	12.61 \pm 0.64	13.79 \pm 0.59
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	16.00 \pm 1.30	11.15 \pm 0.87	13.57 \pm 0.84
	Machos	16.25 \pm 1.07	12.95 \pm 1.46	14.60 \pm 0.84
	Total	16.13 \pm 0.83	12.05 \pm 0.85	14.08 \pm 0.59
Total	Hembras	15.23 \pm 0.59	12.10 \pm 0.54	13.67 \pm 0.48
	Machos	15.78 \pm 0.59	12.75 \pm 0.54	14.26 \pm 0.48
	Total	15.51 \pm 0.41	12.42 \pm 0.38	

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

En la tabla 2.3.2.3.1 se resumen las comparaciones de las entradas a los brazos abiertos en las dos edades. Se presentan los factores, interacciones, valor F, los grados de libertad y la significación. No se encontraron diferencias en este índice conductual.

Tabla 2.3.2.3.1 MANOVA de las entradas a los brazos abiertos en la 5ª y 7ª semana de edad.

	5ª SEMANA			7ª SEMANA		
	F	gls	Sig	F	gls	Sig
EPC	0.63	2,115	0.533	0.23	2,115	0.790
SEXO	0.42	1,115	0.516	0.70	1,115	0.404
EPC x SEXO	0.04	2,115	0.958	0.68	2,115	0.505

2.3.2.4 Tiempo en Brazos Abiertos

Se presentan (Tabla 2.3.2.4), los datos descriptivos del tiempo en los brazos abiertos empleado por los diferentes sujetos del presente estudio, evaluado en el laberinto en cruz.

Tabla 2.3.2.4. Media \pm ESM de l Tiempo en brazos Abiertos en las hembras y los machos de los grupos en la 5ª y 7ª semana.

		5ª semana	7ª semana	Total
		M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	130.15 \pm 7.89	108.50 \pm 11.42	119.32 \pm 7.04
	Machos	123.60 \pm 10.4	108.75 \pm 6.67	116.17 \pm 7.04
	Total	126.88 \pm 6.46	108.63 \pm 6.52	117.75 \pm 4.98
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	129.76 \pm 11.11	108.95 \pm 9.93	119.35 \pm 6.87
	Machos	166.35 \pm 8.42	136.05 \pm 9.57	151.20 \pm 7.04
	Total	147.61 \pm 7.51	122.17 \pm 7.14	135.27 \pm 4.92
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	139.20 \pm 11.57	80.50 \pm 9.11	109.85 \pm 7.04
	Machos	142.75 \pm 7.19	103.45 \pm 12.96	123.10 \pm 7.04
	Total	140.98 \pm 6.73	91.98 \pm 8.03	116.47 \pm 4.98
Total	Hembras	133.03 \pm 5.52	99.31 \pm 5.82	116.17 \pm 5.67
	Machos	144.23 \pm 5.57	116.08 \pm 5.87	130.15 \pm 5.72
	Total	138.63 \pm 5.54	107.7 \pm 5.85	123.16 \pm 5.69

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

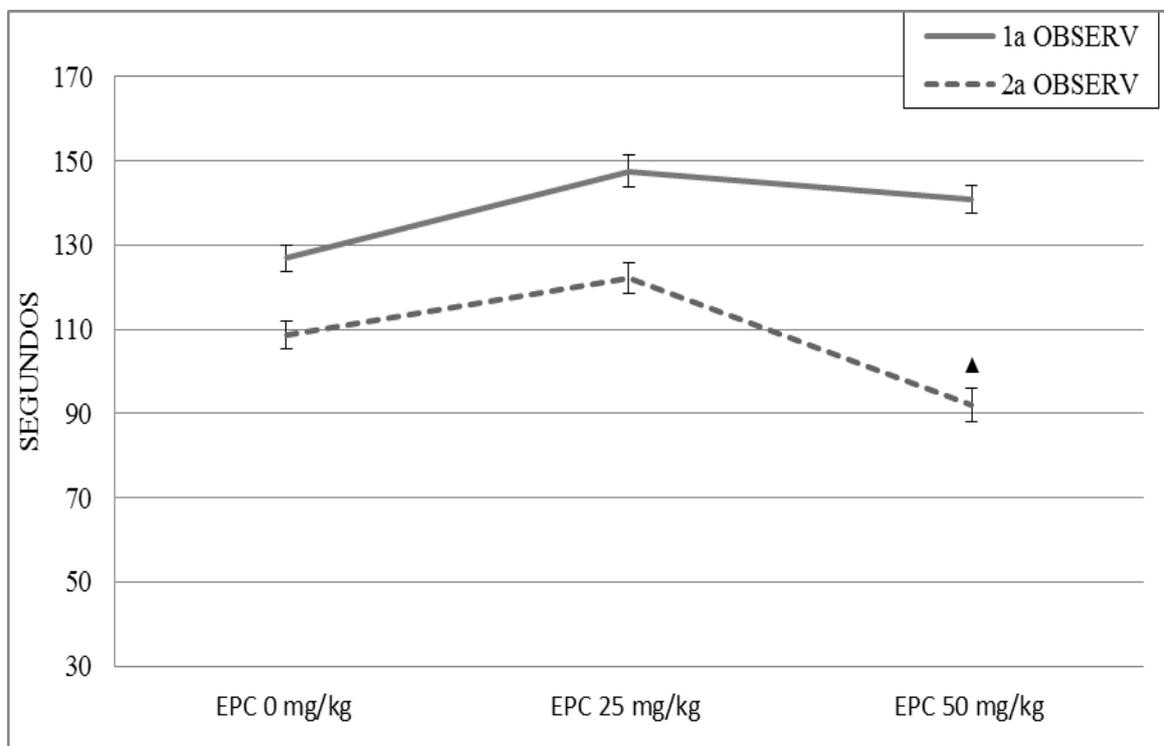
En la tabla 2.3.2.4.1 se resumen los resultados de las comparaciones del tiempo en los brazos abiertos entre los diferentes grupos del estudio, en la 5ª y 7ª semana.

Tabla 2.3.2.4.1. Comparaciones del tiempo en los brazos abiertos en las dos evaluaciones

ANOVA	5ª SEMANA			7ª SEMANA			Sig
	F	gl	Sig	F	gl	Sig	
EPC	2.52	2,115	0.085	4.56	2,115	0.012	EPC 0 vs. 25 mg/kg 0.376 EPC 0 vs. 50 mg/kg 0.235 EPC 25 vs. 50 mg/kg 0.010
SEXO	2.03	1,115	0.156	4.10	1,115	0.045	
EPC x SEXO	2.77	2,115	0.066	1.01	2,115	0.366	

Únicamente en la 2ª evaluación se encontraron diferencias significativas [F(2,115)=4.56;p=0.012], del tiempo en brazos abiertos. El EPC 50mg/kg/día (p=0.010) presentó menor tiempo en comparación al EPC 25mg/kg/día.

Figura 2.3.2.4.1 Media ± ESM del tiempo en brazos abiertos en los tres grupos, en las observaciones de la 5ª y 7ª semana de edad.



Nota: p<0.05 ▲ comparación con EPC 25mg/kg/día

2.3.2.5. Tiempo en brazos cerrados

Inicialmente presentamos los datos descriptivos de este índice como la media y el error estándar en las hembras y los machos de los diferentes grupos del estudio (tabla 2.3.2.5). Así como también del total de los sujetos.

Tabla 2.3.2.5 M \pm ESM del tiempo en los brazos cerrados en las dos evaluaciones

		5ª SEMANA	7ª SEMANA	TOTAL
		M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	169.85 \pm 7.89	190.65 \pm 10.71	180.25 \pm 6.53
	Machos	180.15 \pm 8.24	182.25 \pm 8.92	181.20 \pm 6.53
	Total	175.00 \pm 5.69	186.45 \pm 6.91	180.72 \pm 4.62
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	173.81 \pm 8.67	190.19 \pm 10.03	182.00 \pm 6.37
	Machos	133.75 \pm 8.09	163.95 \pm 9.57	148.85 \pm 6.53
	Total	154.27 \pm 6.66	177.39 \pm 7.16	165.42 \pm 4.56
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	159.30 \pm 9.69	217.70 \pm 8.47	188.50 \pm 6.53
	Machos	157.25 \pm 7.19	202.55 \pm 11.01	179.90 \pm 6.53
	Total	158.28 \pm 5.96	210.13 \pm 6.96	184.20 \pm 4.62
TOTAL	Hembras	167.65 \pm 4.79	199.51 \pm 5.65	183.58 \pm 3.74
	Machos	157.05 \pm 4.83	182.91 \pm 5.70	169.98 \pm 3.77
	Total	162.35 \pm 3.40	191.21 \pm 4.01	

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Los resultados de las comparaciones se presentan en la tabla 2.3.2.5.1, donde se resumen los obtenidos en la adolescencia y la adultez joven.

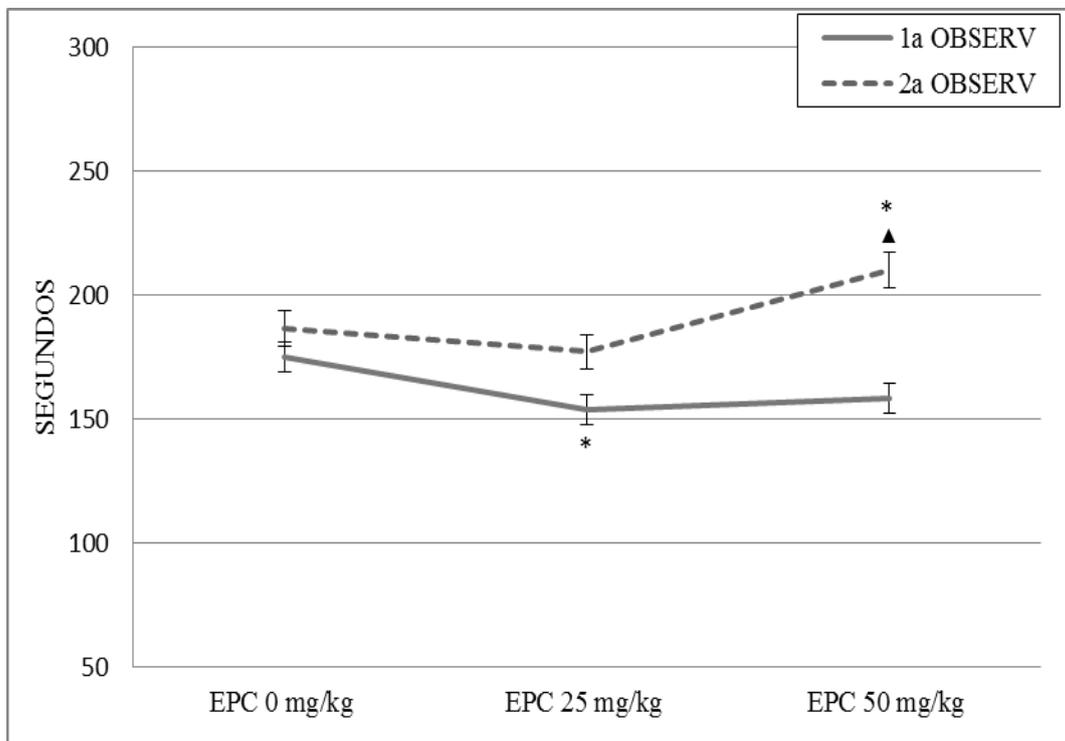
Tabla 2.3.2.5.1 Comparaciones del Tiempo en los brazos cerrados en las dos evaluaciones

	5ª SEMANA			7ª SEMANA		
	F	gl	Sig	F	gl	Sig
EPC	3.59	2,115	0.031	6.00	2,115	0.003
SEXO	2.42	1,115	0.122	4.27	1,115	0.041
EPC x SEXO	4.96	2,115	0.008	0.42	2,115	0.657
	EPC 0 vs. 25 mg/kg		0.037	EPC 0 vs. 25 mg/kg		0.627
	EPC 0 vs. 50 mg/kg		0.118	EPC 0 vs. 50 mg/kg		0.047
	EPC25 vs. 50 mg/kg		0.880	EPC 25 vs. 50 mg/kg		0.003

Como se aprecia en la tabla anterior, en la primera observación se encontraron diferencias significativas entre los grupos de EPC [$F(2,115)= 3.59$; $p= 0.031$], el EPC 25mg/kg/día permaneció menor tiempo en los brazos cerrados ($p= 0.037$) en comparación al control.

El grupo de la dosis mayor y el control presentaron un similar tiempo de permanencia en los brazos cerrados del laberinto en cruz.

Figura 2.3.2.5.1. Media \pm ESM del tiempo en brazos cerrados en la 5ª y 7ª semana de edad.



Nota: $p<0.05^*$ comparación con grupo control; $p<0.05^\blacktriangle$ comparación con EPC 25mg/kg/día

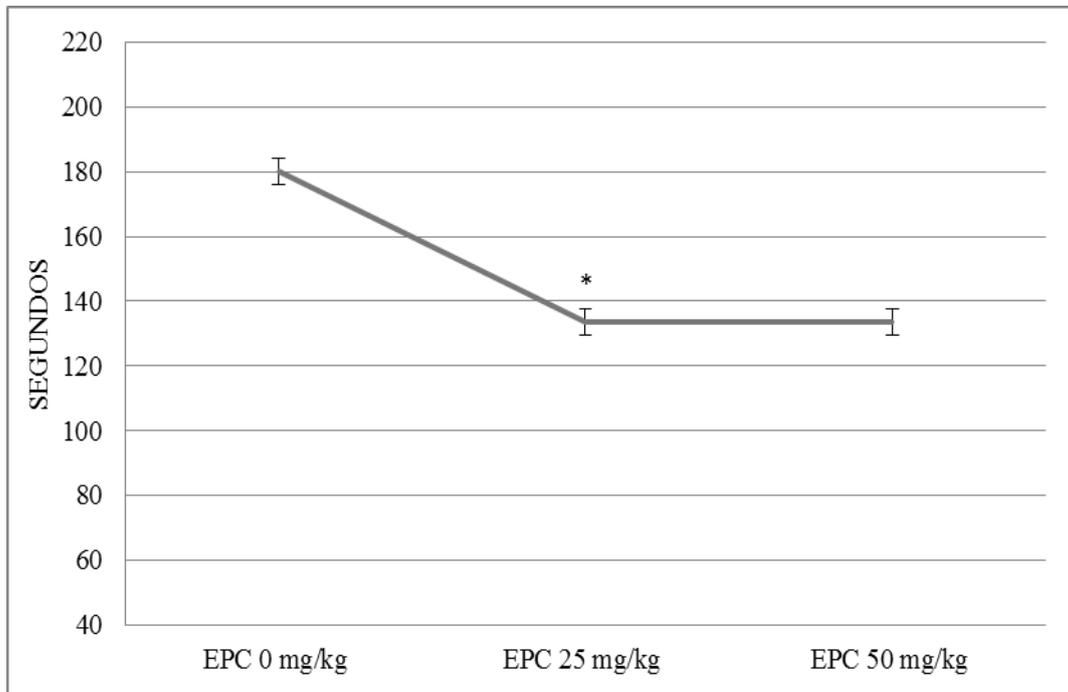
La interacción EPC y sexo resultó significativa [$F(2,115)= 4.98$; $p= 0.008$], en la 5ª semana de edad, por lo que se realizaron ANOVAS separados para las hembras y los machos.

Tabla 2.3.2.5.2 Comparaciones del tiempo en los brazos cerrados de las hembras y los machos en la 5ª semana de edad.

HEMBRAS				MACHOS		
	F	gl	Sig	F	gls	Sig
EPC	0.72	2,58	0.487	8.72	2,58	0.000
				EPC 0 vs. 25 mg/kg		0.000
				EPC 0 vs. 50 mg/kg		0.107
				EPC 25 vs 50 mg/kg		0.096

No se encontraron diferencias en el tiempo que permanecieron en los brazos cerrados entre las hembras, aunque sí entre los machos [F(2,58)= 8.72; p= 0.000]. El grupo de EPC 25 mg/kg/día permaneció menor tiempo en los brazos cerrados que el grupo control (p= 0.000). Y este grupo y el tratado con 50 mg/kg/día mostraron tiempos similares en los brazos cerrados. No se encontraron diferencias importantes en la interacción EPC y sexo.

Figura 2.3.2.5.2 Media ± ESM del tiempo en los brazos cerrados de los machos en la 1ª observación.



Nota: p<0.05* comparación con grupo control; p<0.05[▲] comparación con EPC 25mg/kg/día

2.3.2.6. Porcentaje de tiempo en los brazos abiertos

El porcentaje se basa en el tiempo total de la prueba que fueron 300 segundos y en la tabla 2.3.2.6 se presentan la media y el error estándar.

Tabla 2.3.2.6 M±ESM del tiempo en los brazos abiertos en las dos evaluaciones

		5ª SEMANA	7ª SEMANA	TOTAL
		M ± ESM	M ± ESM	M ± ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	43.38 ± 9.70	36.08 ± 8.07	39.73 ± 2.21
	Machos	40.21 ± 8.99	37.75 ± 8.44	38.98 ± 2.21
	Total	41.80 ± 6.61	36.92 ± 5.84	39.35 ± 1.56
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	42.14 ± 9.20	36.44 ± 7.95	39.29 ± 2.16
	Machos	55.39 ± 12.39	45.35 ± 10.14	50.36 ± 2.21
	Total	48.60 ± 7.59	40.79 ± 6.37	44.83 ± 1.55
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	46.32 ± 10.36	26.84 ± 6.00	36.58 ± 2.21
	Machos	47.58 ± 10.64	33.35 ± 7.46	40.46 ± 2.21
	Total	46.95 ± 7.42	30.09 ± 4.76	38.52 ± 1.56
TOTAL	Hembras	43.94 ± 1.65	33.12 ± 1.91	38.53 ± 1.27
	Machos	47.73 ± 1.66	38.81 ± 1.17	43.27 ± 1.28
	Total	45.83 ± 1.17	35.96 ± 1.36	

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Las comparaciones del tiempo en los brazos abiertos, en las dos edades que se evaluaron se resumen en la tabla 2.3.2.6.1

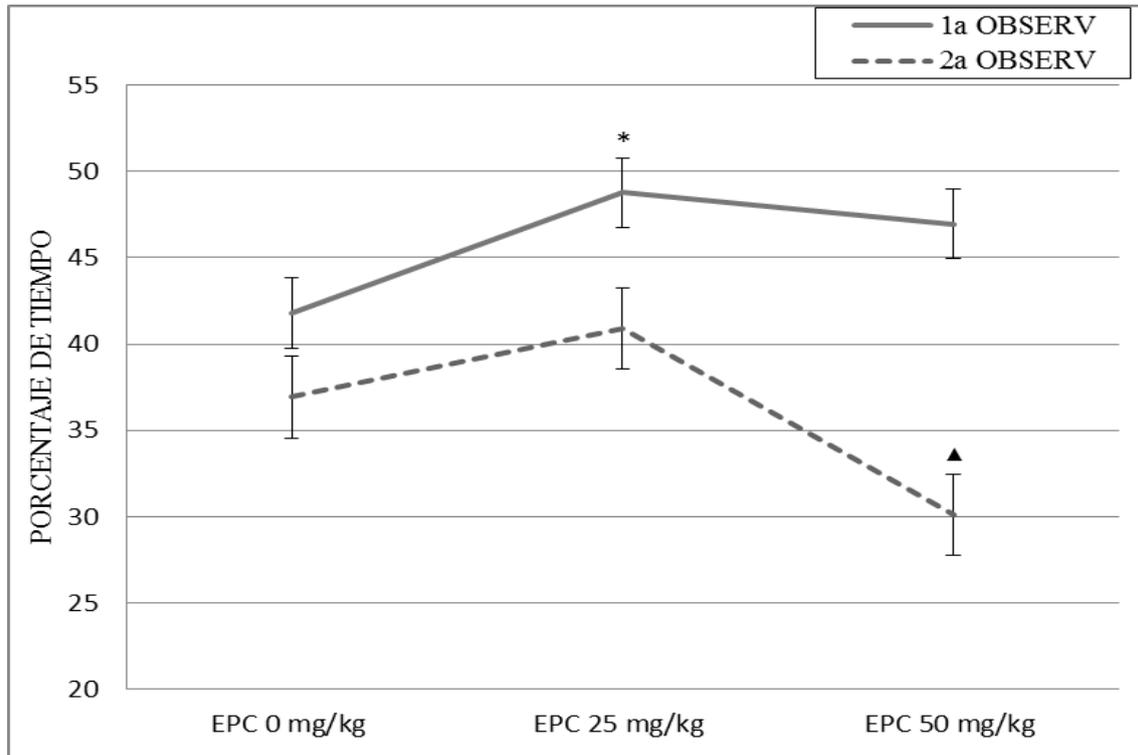
Tabla 2.3.2.6.1 Comparaciones del porcentaje del tiempo en los brazos abiertos en las dos evaluaciones

	5ª SEMANA			7ª SEMANA		
	F	gl	Sig	F	gl	Sig
EPC	3.16	2,115	0.046	5.39	2,115	0.006
SEXO	2.59	1,115	0.110	4.38	1,115	0.038
EPC x SEXO	4.39	2,115	0.014	0.61	2,115	0.544
	EPC 0 vs. 25 mg/kg		0.050	EPC 0 vs. 25 mg/kg		0.477
	EPC 0 vs. 50 mg/kg		0.179	EPC 0 vs. 50 mg/kg		0.107
	EPC25vs. 50 mg/kg		0.833	EPC 25 vs. 50 mg/kg		0.005

En la observación realizada a las 5 semanas de edad se encontraron diferencias entre los grupos con EPC en el porcentaje de tiempo en los brazos abiertos [F(2,115)=

3.16; $p= 0.046$], el grupo con EPC 25mg/kg mostró el mayor porcentaje de tiempo en los brazos abiertos ($p= 0.050$) en comparación al grupo control.

Figura 2.3.2.6.1. Media \pm ESM del porcentaje del tiempo en los brazos abiertos en la primera y en la segunda observación.



Nota: $p<0.05^*$ comparación con grupo control; $p<0.05^{\blacktriangle}$ comparación con EPC 25mg/kg/día

En la 7ª semana de edad se encontraron diferencias significativas en EPC [$F(2,115)= 5.39$; $p= 0.006$], el grupo de la dosis 25/mg/kg/día permaneció mayor porcentaje de tiempo en los brazos abiertos que el EPC 50/mg/kg/día ($p= 0.005$), aunque no se encontraron diferencias con el control.

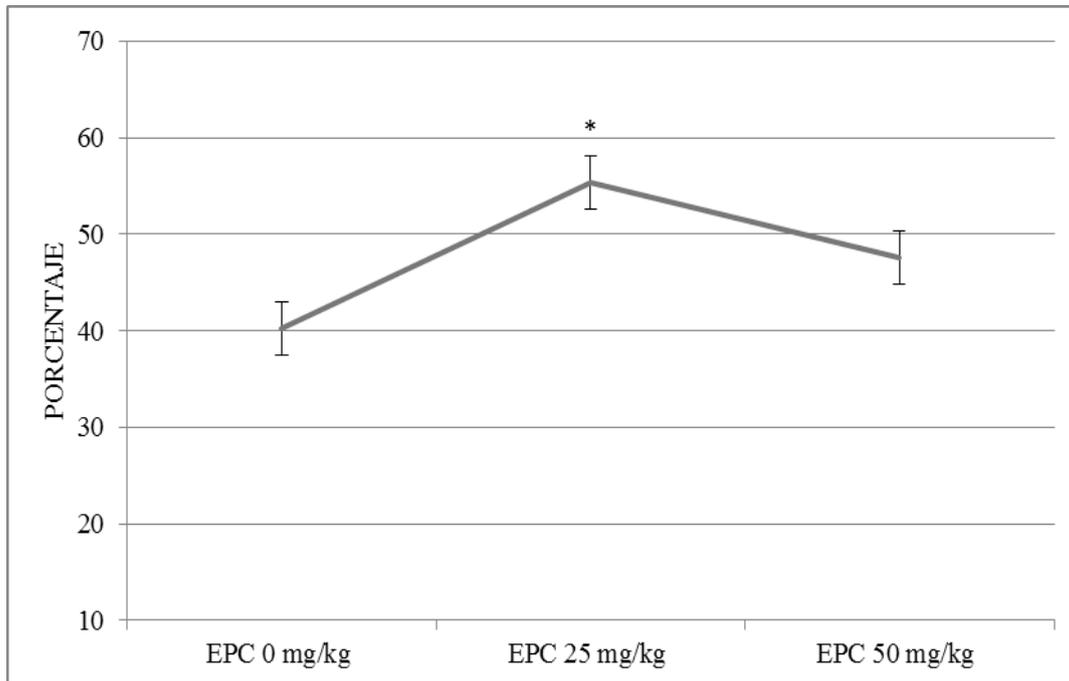
Como en la primera observación se encontró la interacción significativa entre EPC y sexo (Tabla 2.3.2.6.1), se hicieron las comparaciones entre las hembras y los machos separadamente (tabla 2.3.2.6.2) en la 5ª semana de edad.

Tabla 2.3.2.6.2 Comparaciones del porcentaje del tiempo en los brazos abiertos en las hembras y en los machos en la 5ª semana de edad

	MACHOS			HEMBRAS		
	F	gl	Sig	F	gl	Sig
EPC	7.62	2,28	0.001	0.51	2,58	0.599
EPC 0 vs. 25 mg/kg			0.001			
EPC 0 vs. 50 mg/kg			0.189			
EPC 25 vs 50 mg/kg			0.148			

Los machos de 5 semanas de edad mostraron diferencias [F(2,58)= 7.62; p= 0.001] por EPC, en el porcentaje de tiempo en los brazos abiertos; los tratados con 25 mg/kg/día permanecieron mayor porcentaje de tiempo (p=0.001) en comparación al control.

Figura 2.3.2.6.2 Media ± ESM del porcentaje del tiempo en los brazos abiertos en los machos en la evaluación realizada en la adolescencia.



Nota: p<0.05* comparación con grupo control.

No se encontraron diferencias entre los grupos de EPC en las hembras, en ninguna de las edades evaluadas.

2.3.3 Test de suspensión de la cola

Siguiendo la metodología anterior presentamos los resultados obtenidos mediante el MANOVA de medidas repetidas 3 (grupos de tratamiento) x 2 (hembras y machos) x 2 (observaciones realizadas a la 5ª y 7ª semana), de los diferentes índices evaluados mediante este test. Y de la misma forma que en los anteriores test, solamente tomaremos las comparaciones de EPC y sus interacciones.

Tabla 2.3.3. MANOVA de medidas repetidas en los diferentes índices observados en el test de suspensión de la cola.

	F	gl	Sig
EPC	4.72	10	0.000
SEXO	6.38	5	0.000
EDAD	1.95	5	0.092
EPC x SEXO	2.73	10	0.003
EPC x EDAD	3.86	10	0.000
EDAD x SEXO	4.28	5	0.000

Se encontraron significativos los factores EPC, sexo y todas las interacciones de EPC, por lo que se efectuó un análisis más preciso de cada índice evaluado en este test.

2.3.3.1 Tiempo de Inmovilidad

Inicialmente describiremos la media y el error estándar en los diferentes grupos del presente estudio (tabla 2.3.3.1) y seguidamente los resultados de las comparaciones de este índice entre los diferentes grupos del presente estudio.

Tabla 2.3.3.1 Media \pm ESM del tiempo de inmovilidad, en los distintos grupos y en las observaciones realizadas a la 5ª y 7ª semana de edad.

		5ª SEMANA	7ª SEMANA	TOTAL
		M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	81.35 \pm 9.57	125.75 \pm 8.89	103.55 \pm 6.81
	Machos	74.40 \pm 9.04	99.750 \pm 8.89	87.07 \pm 6.81
	Total	77.87 \pm 6.76	112.75 \pm 6.29	95.31 \pm 4.82
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	113.60 \pm 9.57	132.85 \pm 8.89	123.22 \pm 6.81
	Machos	113.40 \pm 9.57	105.55 \pm 8.89	109.47 \pm 6.81
	Total	113.50 \pm 6.76	119.20 \pm 6.29	116.35 \pm 4.82
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	87.150 \pm 9.57	90.400 \pm 8.89	88.77 \pm 6.81
	Machos	102.30 \pm 9.57	81.550 \pm 8.89	91.92 \pm 6.81
	Total	94.72 \pm 6.76	85.975 \pm 6.29	90.35 \pm 4.82
TOTAL	Hembras	94.03 \pm 5.52	116.33 \pm 5.13	105.18 \pm 3.93
	Machos	96.70 \pm 5.52	95.61 \pm 5.13	96.15 \pm 3.93
	Total	95.36 \pm 3.90	105.97 \pm 3.63	

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

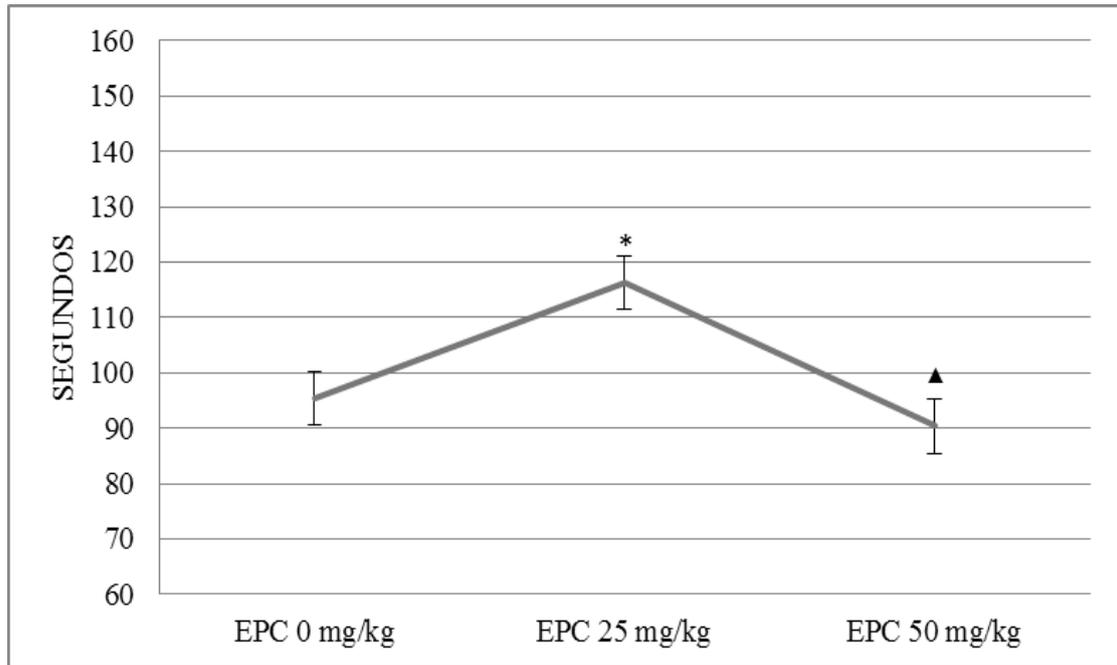
Seguidamente presentamos los resultados de las comparaciones del tiempo de inmovilidad entre los grupos de tratamiento (ver tabla 2.3.3.1.1)

Tabla 2.3.3.1.1 MANOVA del tiempo de inmovilidad.

MANOVA	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	8.19	2,144	0.000	EPC 0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.008
				EPC 0 mg/kg vs 50 mg/kg	1.000
				EPC 25mg/kg vs 50 mg/kg	0.001
EDAD	4.33	1,144	0.040		
SEXO	2.62	1,144	0.108		
EPC x EDAD	6.34	2,144	0.002		
EPC x SEXO	1.21	2,144	0.300		
EDAD x SEXO	5.26	1,144	0.024		

Se encontraron diferencias significativas entre la EPC en el tiempo de inmovilidad [F(2,114)=8.19; p=0.000]. El grupo EPC 25mg/kg/día fué el que presentó el mayor tiempo de inmovilidad en comparación al control (p= 0.007) y al grupo de EPC 50 mg/kg/día (p=0.001); sin aparecer diferencias entre estos dos últimos respecto a este índice.

Figura 2.3.3.1.1. Media y error estándar del tiempo de inmovilidad en los grupos



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\wedge$ comparación con EPC 25mg/kg/día

Al encontrarse significativa la interacción EPC y edad [$F(2,114) = 6.34$; $p = 0.002$], decidimos analizar separadamente las observaciones realizadas en la adolescencia y la adultez temprana (5ª y 7ª semana de edad).

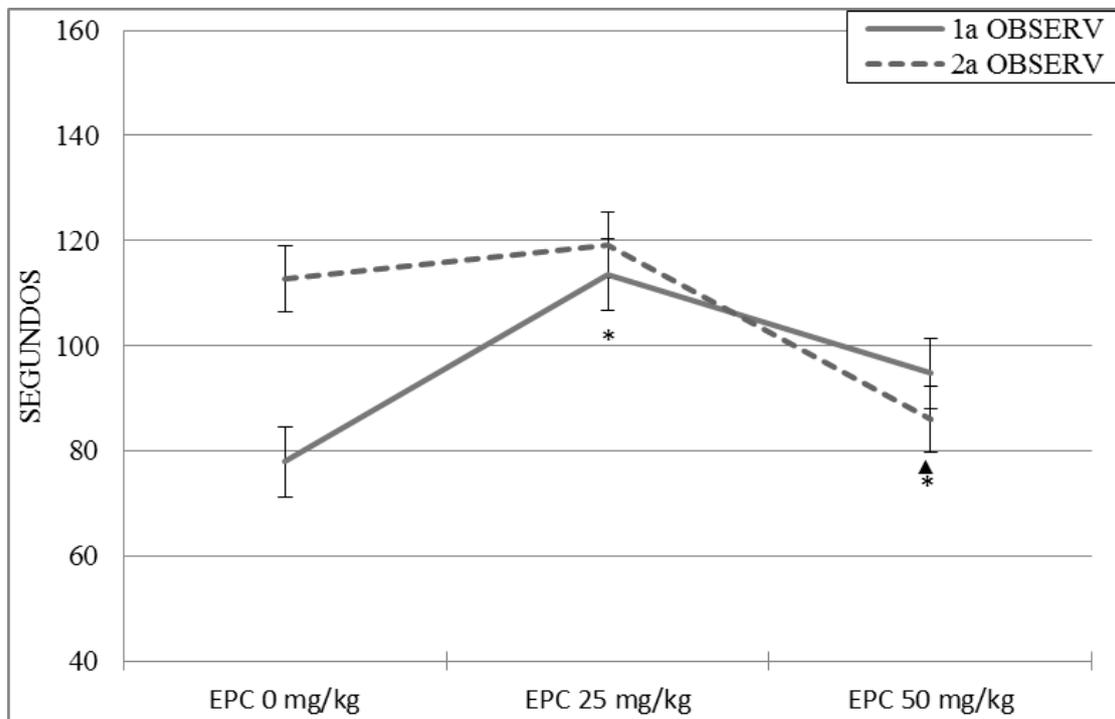
Tabla 2.3.3.1.2 Comparaciones de tiempo de inmovilidad, a la 5ª y 7ª semana de edad.

5ª SEMANA					
	F	gls	Sig	Post hoc	Sig
EPC	6.93	2,114	0.001	EPC 0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.001
				EPC 0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.188
				EPC 5 mg/kg vs 50 mg/kg	0.127
SEXO	0.11	1,114	0.734		
EPC x SEXO	0.70	1,114	0.499		

7ª SEMANA					
	F	gls	Sig	Post hoc	Sig
EPC	7.83	2,114	0.001	EPC 0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.749
				EPC 0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.009
				EPC 25 mg/kg vs 50 mg/kg	0.001
SEXO	8.12	1,114	0.005		
EPC x SEXO	0.66	1,114	0.514		

Se encontraron diferencias significativas entre EPC en la observación realizada a las 5 semanas de edad [$F(2,114)= 6.93$; $p=0.001$], el EPC 25 mg/kg/día presentó ($p= 0.001$) mayor tiempo de inmovilidad en comparación al control. En la observación realizada a las 7 semanas de edad, las diferencias significativas entre los grupos EPC [$F(2,114)= 7.83$; $p=0.001$] se marcaron por el menor ($p= 0.009$) tiempo de inmovilidad del EPC 50mg/kg/día en comparación al control y al de EPC 25mg/kg/día ($p= 0.001$). No se encontraron significativas las interacciones en ninguna de las edades.

Figura 2.3.3.1.2. Media \pm ESM del tiempo de inmovilidad



Nota: $p<0.05^*$ comparación con grupo control; $p<0.05^{\blacktriangle}$ comparación con EPC 25mg/kg/día. El asterisco es en la primera evaluación y el triángulo y el asterisco en la segunda.

2.3.3.2 Amplitud Total de Movimientos

Este índice se refiere a la sumatoria de la amplitud de los movimientos, durante los 6 minutos de observación. Los datos descriptivos se presentan en la tabla 2.3.3.2.

Tabla 2.3.3.2. Media \pm ESM de la amplitud de movimientos en los grupos.

		5ª SEMANA	7ª SEMANA	TOTAL
		M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	2665.60 \pm 138.49	3748.10 \pm 179.08	3206.85 \pm 126.31
	Machos	3982.00 \pm 138.49	3897.70 \pm 179.08	3939.85 \pm 126.31
	Total	3323.80 \pm 134.50	3822.90 \pm 92.14	3573.35 \pm 89.32
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	3437.10 \pm 138.49	3163.40 \pm 179.08	3300.25 \pm 126.31
	Machos	3573.25 \pm 138.49	3471.15 \pm 179.08	3522.20 \pm 126.31
	Total	3505.17 \pm 109.20	3317.27 \pm 166.8	3411.22 \pm 89.32
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	2676.45 \pm 138.49	2766.20 \pm 179.08	2721.32 \pm 126.31
	Machos	2983.45 \pm 138.49	3140.00 \pm 179.08	3061.72 \pm 126.31
	Total	2829.95 \pm 99.27	2953.10 \pm 110.5	2891.52 \pm 89.32
TOTAL	Hembras	2926.383 \pm 79.96	3225.90 \pm 103.39	3076.14 \pm 72.92
	Machos	3512.900 \pm 79.96	3502.95 \pm 103.39	3507.92 \pm 72.92
	Total	3219.642 \pm 56.54	3364.42 \pm 73.11	

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

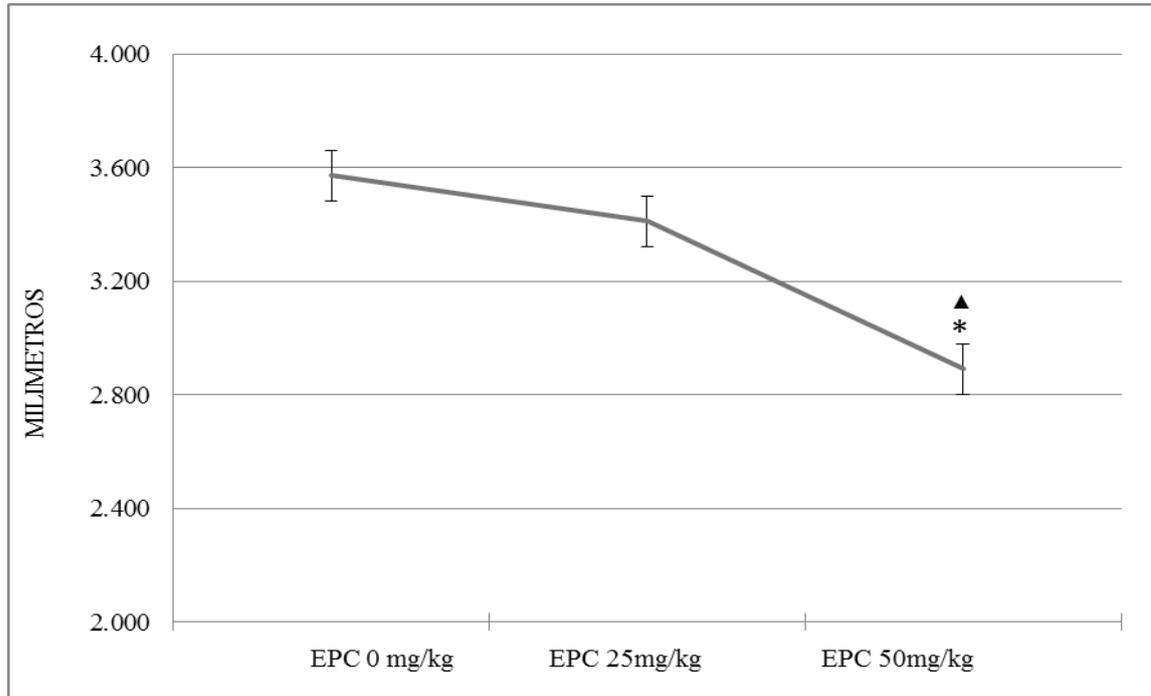
Y los resultados obtenidos a través del MANOVA en la amplitud de movimientos, los resumimos en la tabla 2.3.3.2.1

Tabla 2.3.3.2.1. MANOVA de la amplitud total de movimientos.

	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	15.90	2,114	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.407
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.000
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.000
SEXO	17.52	1,114	0.000		
EDAD	3.25	1,114	0.074		
EPC x SEXO	2.24	2,114	0.111		
EPC x EDAD	6.11	2,114	0.003		
EDAD x SEXO	3.71	1,114	0.056		

Se encontraron importantes diferencias [F(2,114)= 15.90; p= 0.000] entre los EPC; el grupo prenatalmente tratado con cocaína 50mg/kg/día mostró menor amplitud de movimientos en comparación al control (p= 0.000) y al de EPC 25mg/kg/día (p= 0.000). Pero en estos dos últimos grupos, el control y el de EPC 25mg/kg/día no se encontraron diferencias importantes.

Figura 2.3.3.2.1. Media \pm ESM de la amplitud de movimientos de los tres grupos.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\blacktriangle$ comparación con EPC 25mg/kg/día

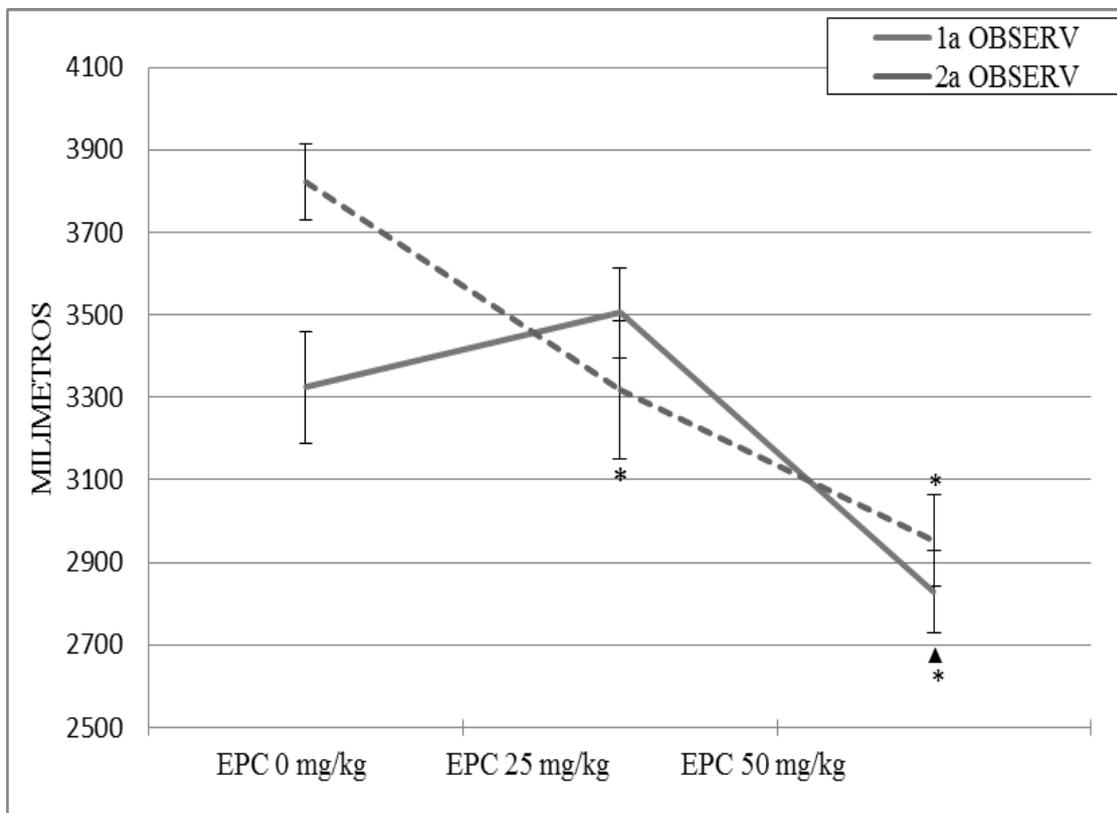
Como las interacciones EPC y edad fueron significativas [$F(2,114) = 6.11$; $p = 0.003$] se realizaron ANOVAS simples a cada edad evaluada. Los resultados se resumen en la tabla 2.3.3.2.2.

Tabla 2.3.3.2.2 Comparaciones en la 5ª y la 7ª semana de edad en la amplitud de movimientos.

5ª SEMANA					
	F	gls	Sig	Post hoc	Sig
EPC	12.73	2,114	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.393
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.002
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.000
SEXO	26.90	1,114	0.000		
EPC x SEXO	10.60	1,114	0.000		
7ª SEMANA					
	F	gls	Sig	Post hoc	Sig
EPC	11.89	2,114	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.015
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.000
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.109
SEXO	3.59	1,114	0.061		
EPC x SEXO	0.20	2,114	0.813		

En la 5ª semana de edad o sea en la adolescencia se encontraron diferencias significativas entre los grupos de EPC [F(2,114)= 12.73; p= 0.000], el EPC 50mg/kg/día presentó menor amplitud de movimientos en comparación al control (p= 0.002) y al EPC 25mg/kg/día (p= 0.000). A las 7 semanas de edad se encontraron diferencias entre los grupos de EPC [F(2,114)= 11.89; p= 0.000]. El EPC 25mg/kg/día y el EPC 50mg/kg/día redujeron significativamente la amplitud de movimientos en comparación al grupo control [(p= 0.015) y (p= 0.000) respectivamente]. Sin encontrarse diferencias entre los grupos de EPC 25mg/kg/día y EPC 50mg/kg/día como se puede advertir en la figura 2.3.3.2.2.

Figura 2.3.3.2.2. Media ± ESM de la amplitud de movimientos de los tres grupos, en las dos edades.



Nota: p<0.05* comparación con grupo control; p<0.05▲ comparación con EPC 25mg/kg/día. Estos símbolos están cercanos a las líneas que marcan la primera o la segunda observación.

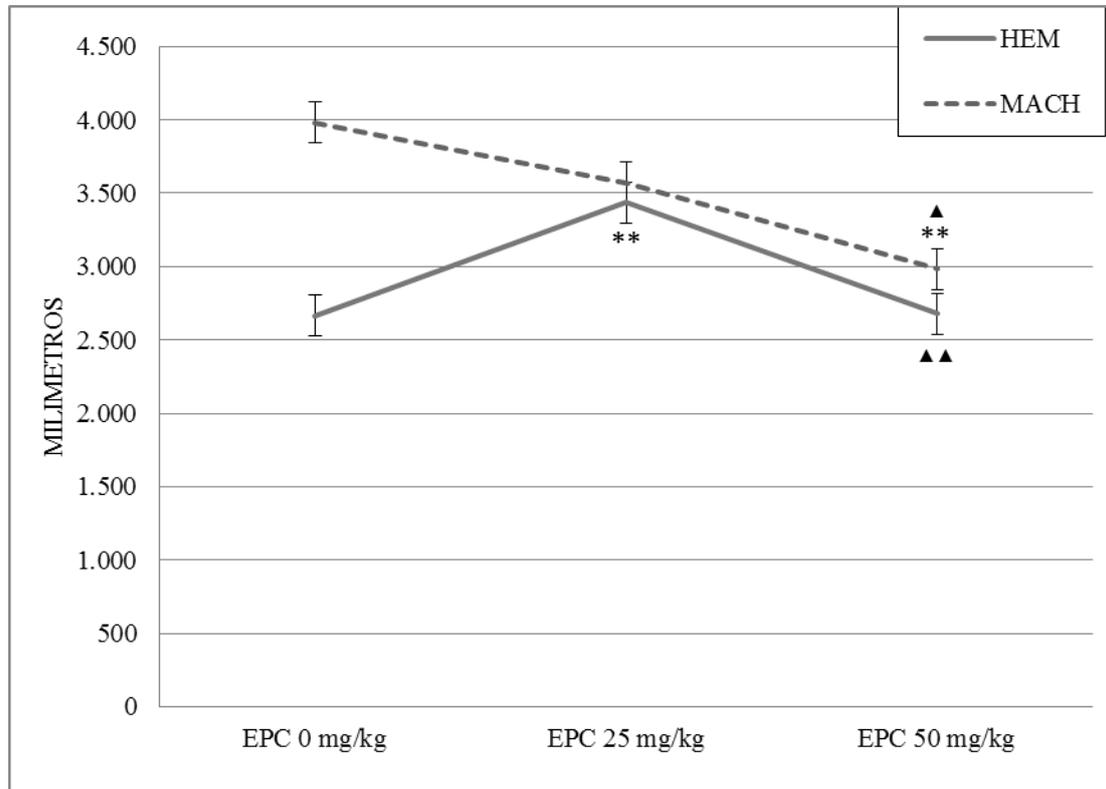
La interacción EPC y sexo fue significativa [$F(2,114)= 10.60$; $p= 0.000$] por lo que se analizaron por separado hembras y machos (tabla 2.3.3.2.3), en la adolescencia (5ª semana).

Tabla 2.3.3.2.3 Comparaciones en las hembras y los machos en la amplitud de movimientos.

HEMBRAS					
	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	9.47	2,57	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.001
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.998
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.001
MACHOS					
	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	14.23	2,57	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.102
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.000
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.008

Se encontraron diferencias significativas de EPC [$F(2,57)= 9.47$; $p= 0.000$]. Las hembras con EPC 25mg/kg/día incrementaron la amplitud de movimientos en comparación a las del grupo control ($p= 0.001$) y a las de EPC 50mg/kg/día ($p= 0.001$). Los machos presentaron diferencias significativas entre la EPC [$F(2,57)= 14.23$; $p= 0.000$], el EPC 50 mg/kg/día mostró menor amplitud de movimientos vs el control ($p= 0.000$) y al EPC 25mg/kg/día ($p= 0.000$), como se aprecia en la figura 2.3.3.2.3.

Figura 2.3.3.2.3. Media \pm ESM de la amplitud de movimientos de las hembras y los machos en los grupos.



. Nota: $p < 0.05^*$ y $p < 0.001^{**}$ comparación con grupo control; $p < 0.05^{\blacktriangle}$ y $p < 0.001^{\blacktriangle\blacktriangle}$ comparación con EPC 25mg/kg/día

2.3.3.3. Amplitud promedio de movimientos

La amplitud promedio de movimientos es el resultado de dividir la amplitud por la frecuencia de los movimientos, en cada sujeto del presente estudio. Comenzaremos con los datos descriptivos de este índice (Tabla 2.3.3.3) en cada uno de los grupos conformados, así como en el total de las observaciones realizadas a la 5ª y 7ª semana.

Tabla 2.3.3.3 Media \pm ESM de la amplitud promedio, en los grupos y las dos edades evaluadas.

		5ª SEMANA	7ª SEMANA	TOTAL
		M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	9.50 \pm 0.23	9.19 \pm 0.36	9.34 \pm 0.22
	Machos	9.00 \pm 0.23	9.36 \pm 0.36	9.18 \pm 0.22
	Total	9.25 \pm 0.16	9.28 \pm 0.25	9.26 \pm 0.15
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	8.47 \pm 0.23	8.72 \pm 0.36	8.59 \pm 0.22
	Machos	8.81 \pm 0.23	9.71 \pm 0.36	9.26 \pm 0.22
	Total	8.64 \pm 0.16	9.22 \pm 0.25	8.93 \pm 0.15
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	8.59 \pm 0.23	8.64 \pm 0.36	8.61 \pm 0.22
	Machos	7.90 \pm 0.23	8.31 \pm 0.36	8.10 \pm 0.22
	Total	8.24 \pm 0.16	8.47 \pm 0.25	8.36 \pm 0.15
TOTAL	Hembras	8.85 \pm 0.13	8.85 \pm 0.21	8.85 \pm 0.13
	Machos	8.57 \pm 0.13	9.13 \pm 0.21	8.85 \pm 0.13
	Total	8.71 \pm 0.09	8.99 \pm 0.14	

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

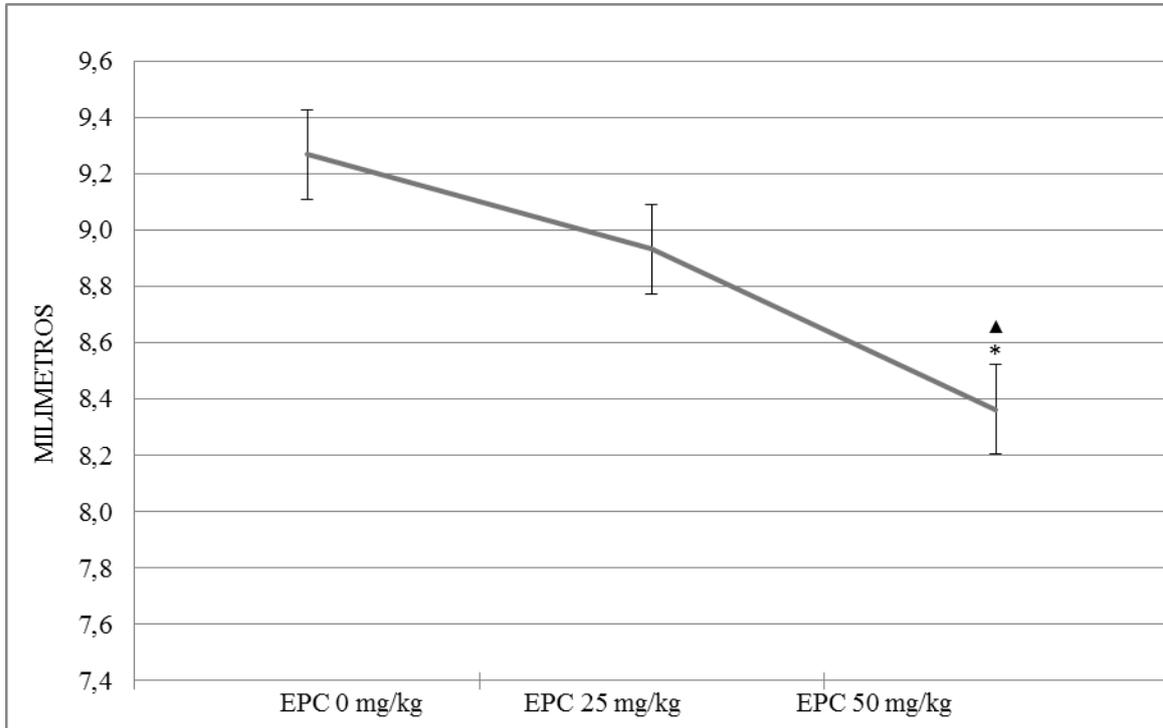
En la tabla (2.3.3.3.1) se resumen los resultados de este índice obtenidos tras la aplicación del MANOVA, inicialmente se presentan los factores e interacciones, el valor F, la significación y los análisis post hoc.

Tabla 2.3.3.3.1 MANOVA de la amplitud promedio.

	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	8.30	2,114	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.296 0.000 0.034
SEXO	0.00	1,114	0.992		
EDAD	2.65	1,114	0.106		
EPC x SEXO	3.62	2,114	0.030		
EPC x EDAD	0.90	2,114	0.409		
EDAD x SEXO	2.65	1,114	0.106		

Las diferencias significativas encontradas entre los grupos de EPC [F(2,114)= 8.30; p= 0.000] se debieron básicamente al reducido promedio de amplitud del grupo EPC 50mg/kg/día en comparación al control (p= 0.000) y al EPC 25mg/kg/día (p= 0.034).

Figura 2.3.3.3.1 Media \pm ESM de la amplitud promedio de movimientos en los tres grupos.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\blacktriangle$ comparación con EPC 25mg/kg/día

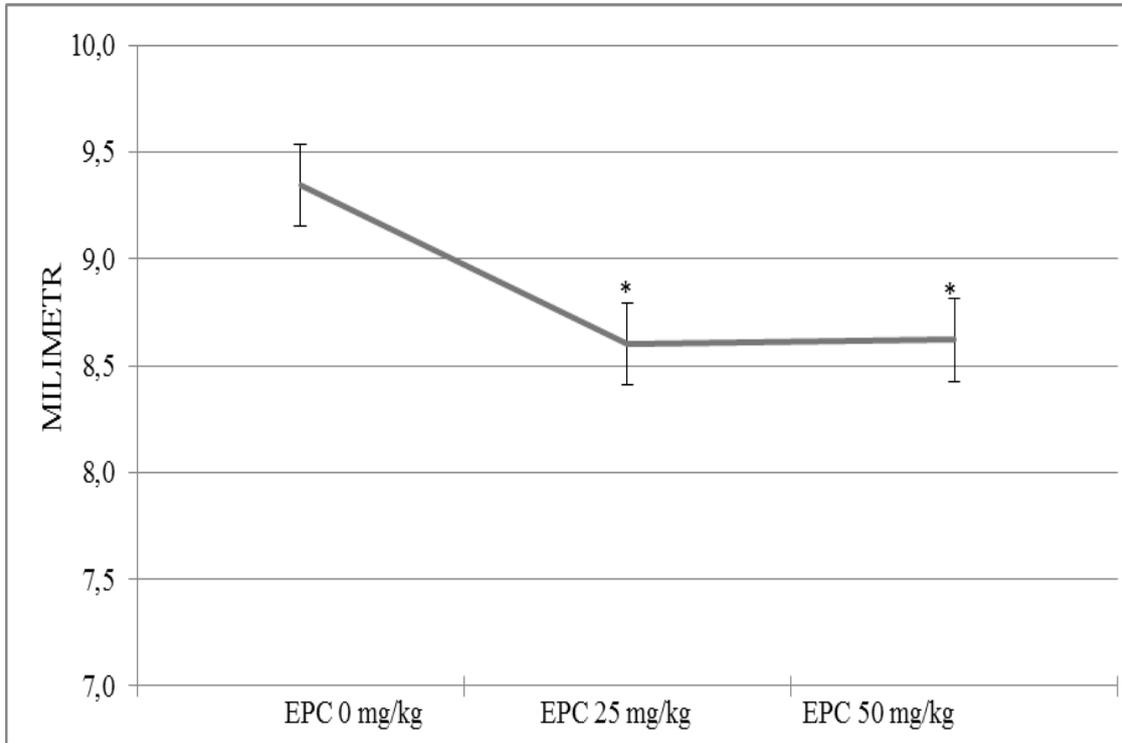
Como la interacción EPC y sexo fue significativa [$F(2,114) = 3.62$; $p = 0.030$] se analizó la ejecución de las hembras (tabla 2.3.3.3.2) en la amplitud promedio.

Tabla 2.3.3.3.2. Comparaciones de la amplitud promedio de las hembras.

	F	gls	Sig	Post hoc	Sig
EPC	4.92	2,57	0.011	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.021
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.026
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.997
EDAD	0.00	1,57	1.000		
EPC x EDAD	0.63	2,57	0.533		

Las hembras exhibieron diferente [$F(2,57) = 4.92$; $p = 0.011$] amplitud promedio entre los grupos de EPC. Las tratadas con EPC 25 y 50 mg/kg/día mostraron menor amplitud promedio que el control [($p = 0.021$) y ($p = 0.026$) respectivamente]. Sin diferencias entre los dos grupos experimentales.

Figura 2.3.3.3.2. Media \pm ESM de la amplitud promedio de movimientos de las hembras.



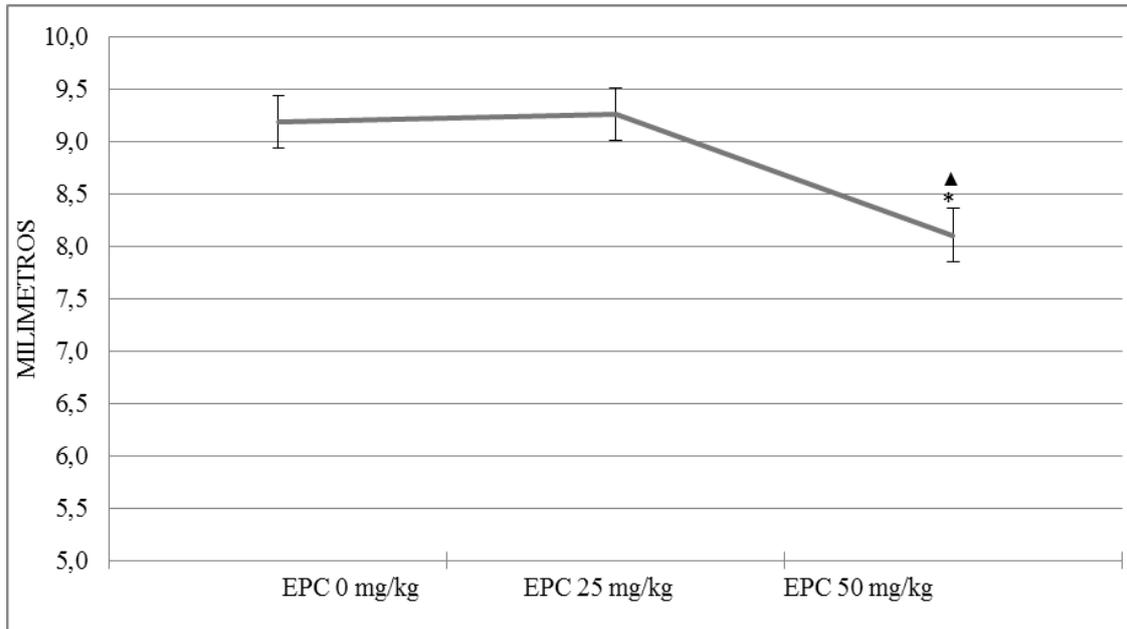
Nota: $p < 0.05$ * comparación con grupo control

En los machos (Tabla 2.3.3.3.3) las diferencias significativas entre los grupos EPC [$F(2,57) = 6.56$; $p = 0.003$] fueron por la reducida amplitud promedio de movimientos del grupo con EPC 50mg/kg/día en comparación al control ($p = 0.010$) y al de EPC 25mg/kg/día ($p = 0.006$). Estos dos últimos grupos tuvieron niveles similares de este índice.

Tabla 2.3.3.3.3. Comparaciones de la amplitud promedio de los machos de los grupos de estudio.

	F	gls	Sig	Post hoc	Sig
EPC	6.56	2,57	0.003	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.975
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.010
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.006
EDAD	4.22	1,57	0.044		
EPC x EDAD	0.41	2,57	0.664		

Figura 2.3.3.3.3. Media \pm ESM amplitud promedio de movimientos de machos de tres grupos.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\blacktriangle$ comparación con EPC 25mg/kg/día

2.3.3.4 Frecuencia de Movimientos

En la tabla 2.3.3.4 se presentan los datos descriptivos de la frecuencia de movimientos en los diferentes grupos del estudio.

Tabla 2.3.3.4 Media \pm ESM de la frecuencia de movimientos en las hembras y los machos de los grupos en la 5ª y 7ª semana.

		5ª SEMANA	7a SEMANA	TOTAL
		M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	283.40 \pm 13.89	408.25 \pm 15.28	345.82 \pm 11.58
	Machos	443.10 \pm 13.89	417.75 \pm 15.28	430.42 \pm 11.58
	Total	363.25 \pm 9.82	413.00 \pm 10.80	388.12 \pm 8.19
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	405.25 \pm 13.89	361.10 \pm 15.28	383.17 \pm 11.58
	Machos	405.40 \pm 13.89	362.15 \pm 15.28	383.77 \pm 11.58
	Total	405.32 \pm 9.82	361.62 \pm 10.80	383.47 \pm 8.19
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	315.15 \pm 13.89	320.85 \pm 15.28	318.00 \pm 11.58
	Machos	376.60 \pm 13.89	377.70 \pm 15.28	377.15 \pm 11.58
	Total	345.87 \pm 9.82	349.27 \pm 10.80	347.57 \pm 8.19
TOTAL	Hembras	334.60 \pm 8.02	363.40 \pm 8.82	349.00 \pm 6.68
	Machos	408.36 \pm 8.02	385.86 \pm 8.82	397.11 \pm 6.68
	Total	371.48 \pm 5.67	374.63 \pm 6.24	

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

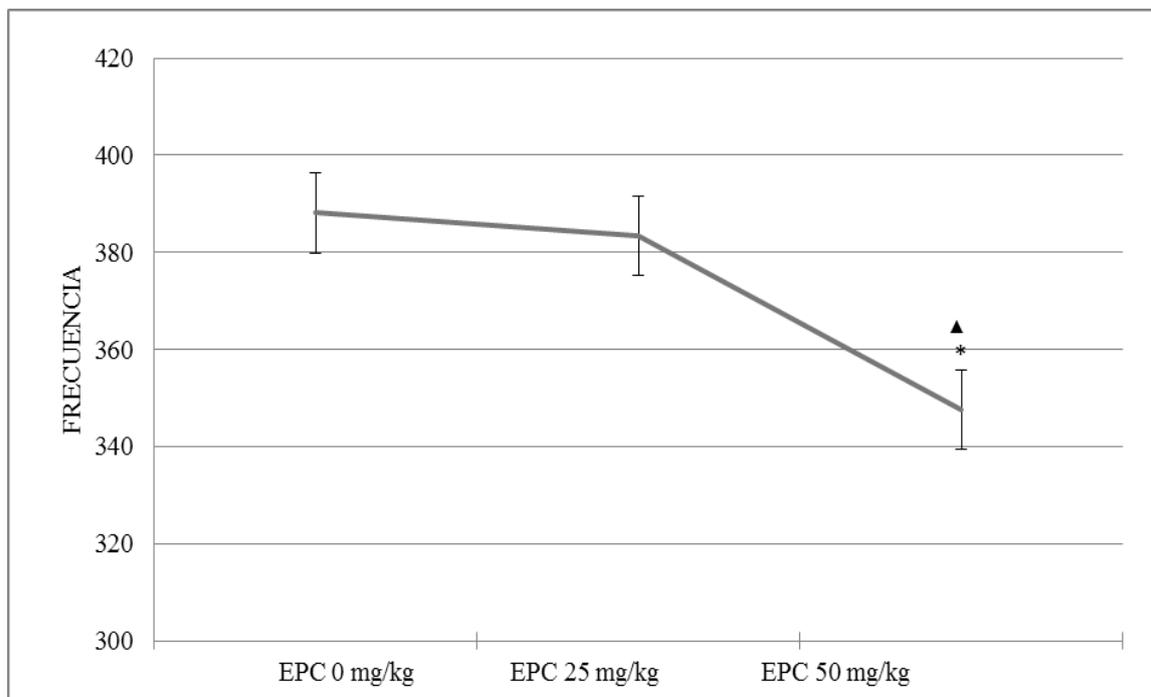
En la siguiente tabla (2.3.3.4.1) se resumen los resultados encontrados después de las diversas comparaciones de la frecuencia de movimientos.

Tabla 2.3.3.4.1 MANOVA de medidas repetidas de la frecuencia de movimientos.

	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	7.33	2,114	0.001	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.915
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.002
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.007
EDAD	0.18	1,114	0.665		
SEXO	25.87	1,114	0.000		
EPC x EDAD	13.80	2,114	0.000		
EPC x SEXO	6.91	2,114	0.001		
EDAD x SEXO	12.48	1,114	0.001		

La frecuencia de movimientos fue diferente entre los grupos de EPC [F(2,114)= 7.33; p= 0.001]; siendo el de 50mg/kg/día el de menor frecuencia comparado con el control (p= 0.002) y con el grupo tratado con EPC 25mg/kg/día (p= 0.007).

Figura 2.3.3.4.1 Media \pm ESM de la frecuencia de movimientos en los tres grupos del estudio.



Nota: p<0.05* comparación con grupo control; p<0.05[▲] comparación con EPC 25mg/kg/día

Las interacciones EPC y edad [$F(2,114)= 13.80$; $p= 0.000$] y EPC y sexo [$F(2,114)= 6.91$; $p= 0.001$] fueron significativas, entonces separamos los análisis de EPC y edad (Tabla 2.3.3.4.2) EPC y sexo.

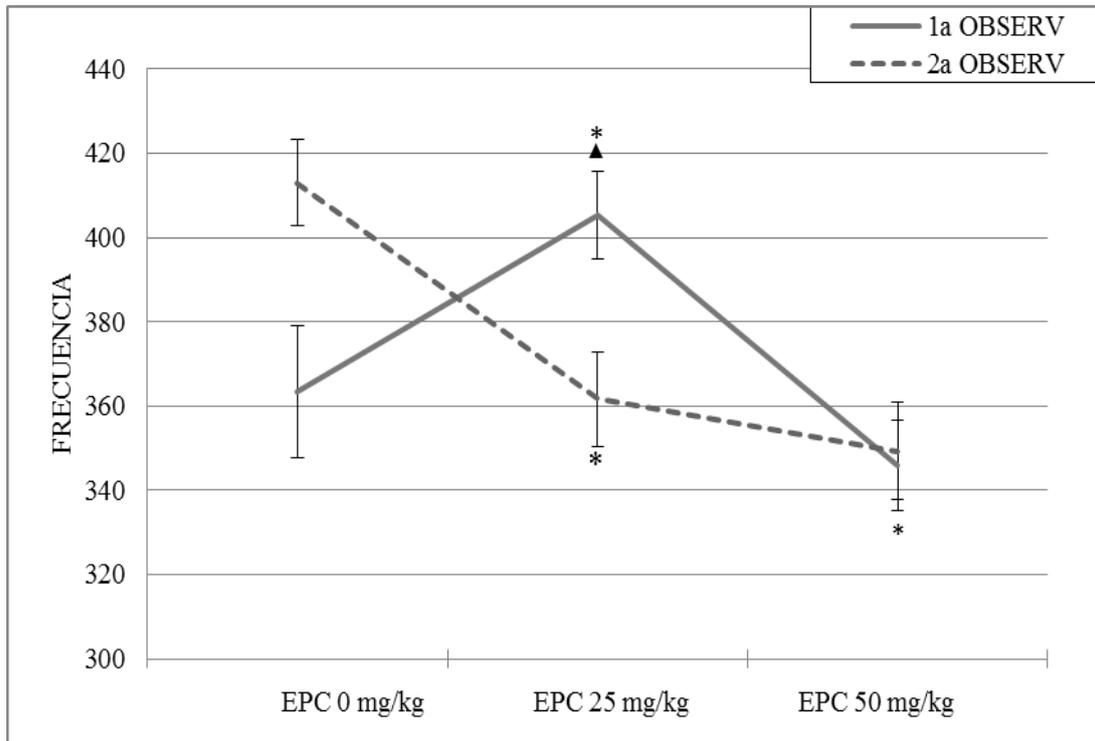
Tabla 2.3.3.4.2. MANOVA de medidas repetidas de la frecuencia de movimientos en las dos semanas.

5ª SEMANA					
	F	gl	Sig	post hoc	Sig
EPC	9.68	2,144	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.008
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.426
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.000
SEXO	42.30	1,144	0.000		
EPC x SEXO	16.78	2,144	0.000		
7ª SEMANA					
EPC	9.77	2,144	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.003
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.000
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.699
SEXO	3.24	1,144	0.074		
EPC X SEXO	1.93	2,144	0.149		

En la quinta semana las diferencias [$F(2,114)= 9.68$; $p= 0.000$] se dieron por la mayor frecuencia de movimientos del EPC 25mg/kg/día comparado con el control ($p= 0.008$) y con el de 50mg/kg/día ($p= 0.000$), sin diferencias entre este grupo y el control.

En la séptima, las diferencias significativas encontradas entre los grupos de EPC [$F(2,114)= 9.77$; $p= 0.000$] fueron por la reducción de la frecuencia de movimientos en los grupos EPC 25 y 50mg/kg/día en comparación al control ($p=0.003$) y ($p=0.000$).

Figura 2.3.3.4.2. Media \pm ESM de la frecuencia de movimientos en las observaciones realizadas a las 5 y 7 semanas de vida.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\blacktriangle$ comparación con EPC 25mg/kg/día. Los signos abajo corresponden a la segunda medición y los de arriba a la primera

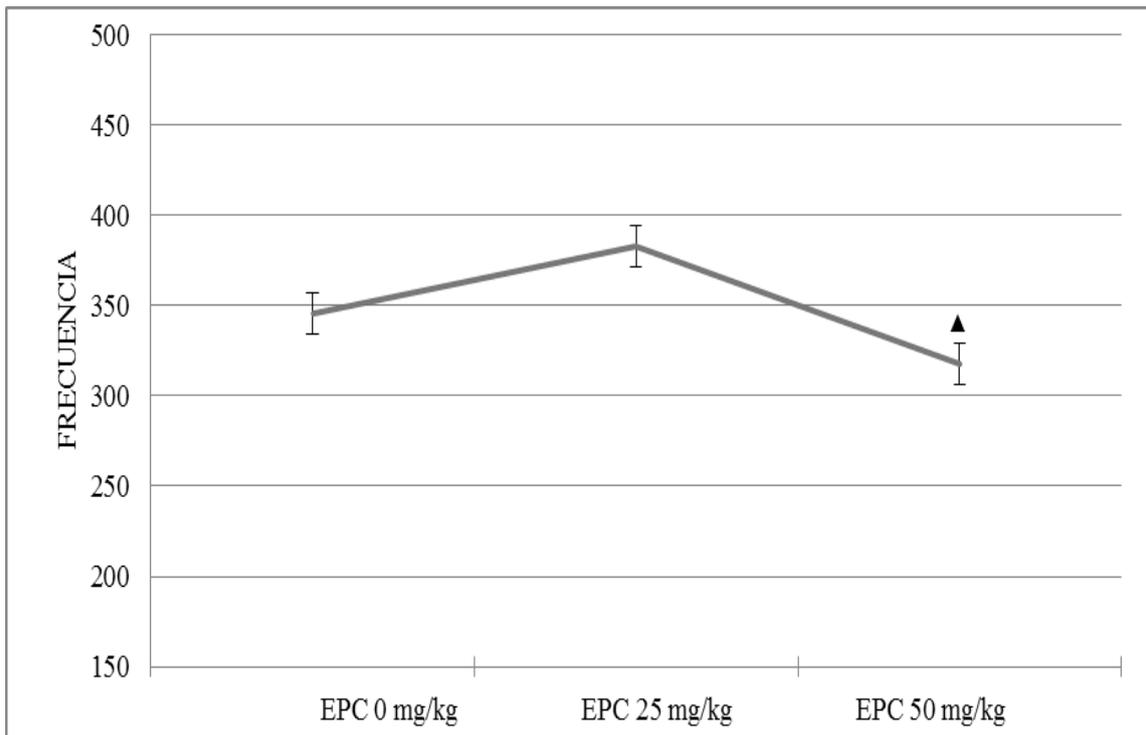
Como EPC y sexo fue significativo (Tabla 2.3.3.4.1) separamos los análisis de hembras y machos; presentamos los resultados de las hembras en la tabla 2.3.3.4.3.

Tabla 2.3.3.4.3. Comparaciones de la frecuencia de movimientos de las hembras

	F	gls	Sig	Post hoc	Sig
EPC	8.15	2,57	0.001	EPC-0 mg/kg vs 25mg/kg	0.063
				EPC -0 mg/kg vs 50mg/kg	0.207
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.000
EDAD	8.91	1,57	0.004		
EPC x EDAD	27.01	2,57	0.000		

Se encontraron efectos principales entre las hembras de EPC [$F(2,57) = 8.15$; $p = 0.001$]. El grupo EPC50mg/kg/día exhibió menor frecuencia de movimientos que el grupo EPC 25mg/kg/día ($p = 0.000$); y la interacción EPC y edad fue significativa [$F(2,57) = 27.01$; $p = 0.000$].

Figura 2.3.3.4.3. Media \pm ESM de la frecuencia de movimientos de las hembras.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\blacktriangle$ comparación con EPC 25mg/kg/día

Las comparaciones de los machos se resumen en la tabla 2.3.3.4.4 con los factores, interacciones, valores F, grados de libertad, significación y las comparaciones post hoc.

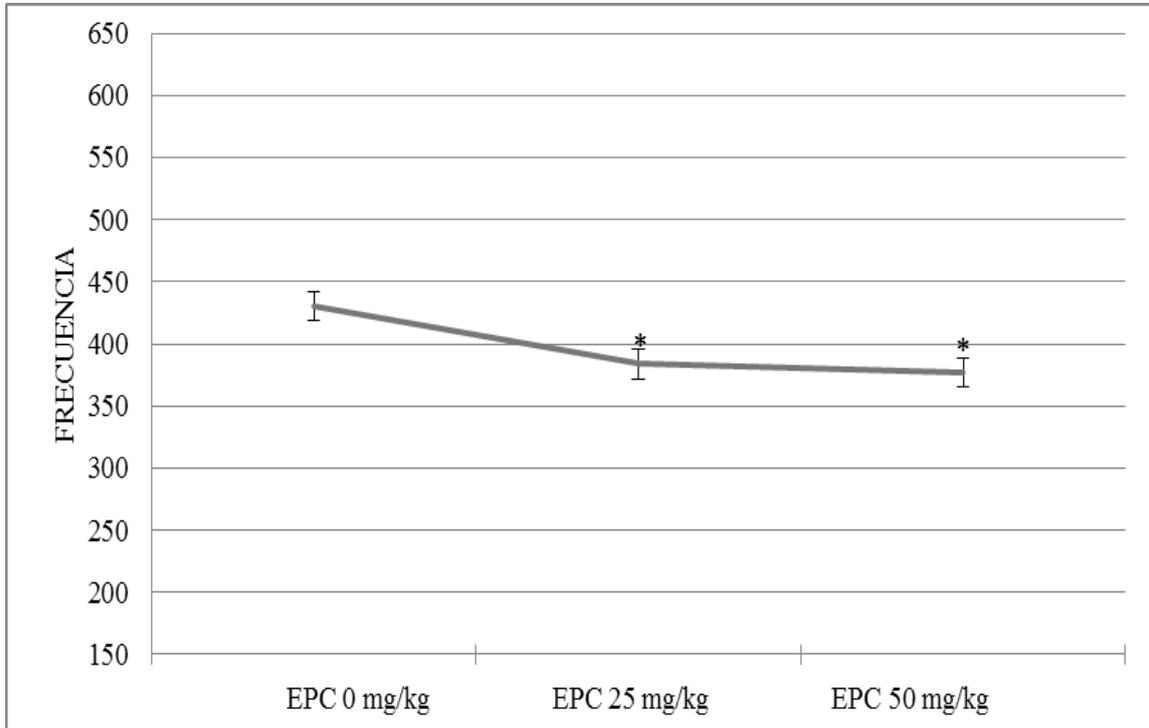
Tabla 2.3.3.4.4. Resultados del MANOVA de medidas repetidas, factores e interacciones; valor F, significación y comparaciones post hoc de la frecuencia de movimientos en los machos.

	F	gls	Sig	Post Hoc	Sig
EPC	6.14	2,57	0.004	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.018
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.006
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.916
EDAD	4.29	1,57	0.043		
EDAD X EPC	1.409	2,57	0.253		

Las diferencias significativas [$F(2,57) = 6.14$; $p = 0.004$] se deben a que los machos de EPC 50mg/kg/día, presentaron una reducida frecuencia de movimientos vs el control

($p= 0.006$) al igual que el EPC25mg/kg/día ($p= 0.018$). Sin diferencia entre estos dos grupos.

Figura 2.3.3.4.4. Media \pm ESM de la frecuencia de movimientos de los machos.



Nota: $p<0.05^*$ comparación con grupo control.

En las comparaciones individuales de las hembras se encontró significativa la interacción EPC y edad (ver tabla 2.3.3.4.3), por lo que se compararon independientemente las dos evaluaciones realizadas a la 5ª y 7ª semana de edad y en la tabla 2.3.3.4.5 se resumen los resultados de estas comparaciones.

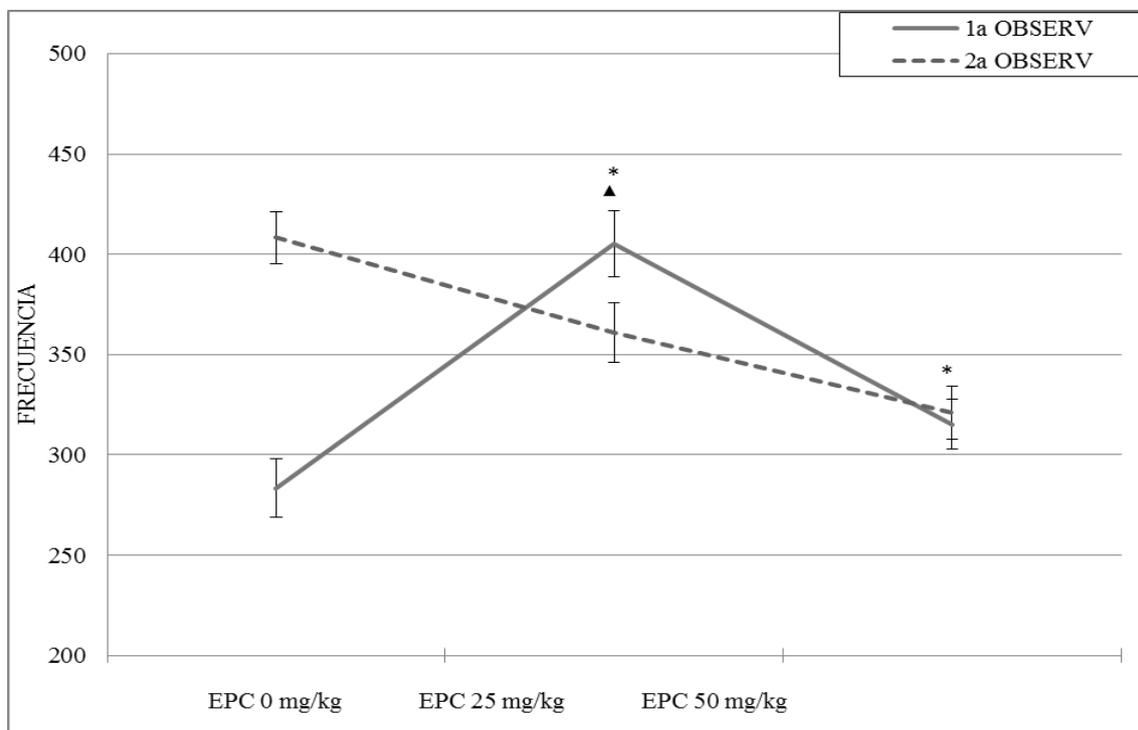
Tabla 2.3.3.4.5. MANOVA de medidas repetidas de la Frecuencia de Movimientos en la 5ª y 7ª semana.

5ª SEMANA					
	F	gls	Sig	Post hoc	Sig
EPC	18.56	2,57	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.000
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.395
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.000
7ª SEMANA					
EPC	10.25	2,57	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25mg/kg	0.053
				EPC-0mg/kg vs 50mg/kg	0.000
				EPC-25mg/kg vs 50mg/kg	0.125

Las hembras, a la 5ª semana de edad presentaron una significativa diferencia de la frecuencia de movimientos entre los EPC [F(2,57)= 18.56; p= 0.000] entre los grupos de EPC. El tratado con la dosis de 25mg/kg/día mostró alta frecuencia de movimientos en comparación al control (p= 0.000) y al EPC 50mg/kg/día (p= 0.000). El grupo de la dosis mayor no presentó diferente frecuencia de movimientos comparado con el control.

En la segunda observación se determinaron diferencias entre los EPC [F(2,57)= 10.25; p= 0.000]. El EPC 50mg/kg/día mostró una baja frecuencia de movimientos comparado con la frecuencia de movimientos del grupo control (p= 0.000). El grupo de EPC 25mg/kg/día presentó mayor frecuencia que el de la EPC 50mg/kg/día, sin embargo esta diferencia no alcanzó el nivel de significación que establecimos en el presente estudio.

Figura 2.3.3.4.5. Media ± ESM de la frecuencia de movimientos en las hembras en las dos edades.



Nota: p<0.05* comparación con grupo control; p<0.05▲ comparación con EPC 25mg/kg/día. El símbolo en el grupo de 50mg/kg/día representa la segunda evaluación.

2.3.3.5 Velocidad

Inicialmente se presentan los datos descriptivos de la velocidad de las hembras y los machos de los diferentes grupos en la tabla 2.3.3.5; después en la tabla 2.3.3.5.1 resumimos los resultados arrojados por el MANOVA de medidas repetidas de las comparaciones de este índice.

Tabla 2.3.3.5. Media \pm ESM de la velocidad de las hembras y los machos de los grupos en la 5ª y 7ª semana.

		5ª SEMANA	7ª SEMANA	TOTAL
		M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	Hembras	10.06 \pm 0.88	16.20 \pm 0.88	13.13 \pm 0.68
	Machos	14.39 \pm 0.88	15.55 \pm 0.88	14.97 \pm 0.68
	Total	12.23 \pm 0.62	15.88 \pm 0.63	14.05 \pm 0.48
COCAÍNA 25mg/kg	Hembras	14.40 \pm 0.88	14.26 \pm 0.88	14.33 \pm 0.68
	Machos	14.74 \pm 0.88	14.06 \pm 0.88	14.40 \pm 0.68
	Total	14.57 \pm 0.62	14.16 \pm 0.63	14.36 \pm 0.48
COCAÍNA 50mg/kg	Hembras	10.15 \pm 0.88	10.46 \pm 0.88	10.31 \pm 0.68
	Machos	12.33 \pm 0.88	11.60 \pm 0.88	11.97 \pm 0.68
	Total	11.24 \pm 0.62	11.03 \pm 0.63	11.14 \pm 0.48
TOTAL	Hembras	11.54 \pm 0.51	13.64 \pm 0.51	12.59 \pm 0.39
	Machos	13.82 \pm 0.51	13.74 \pm 0.51	13.78 \pm 0.39
	Total	12.68 \pm 0.36	13.69 \pm 0.36	

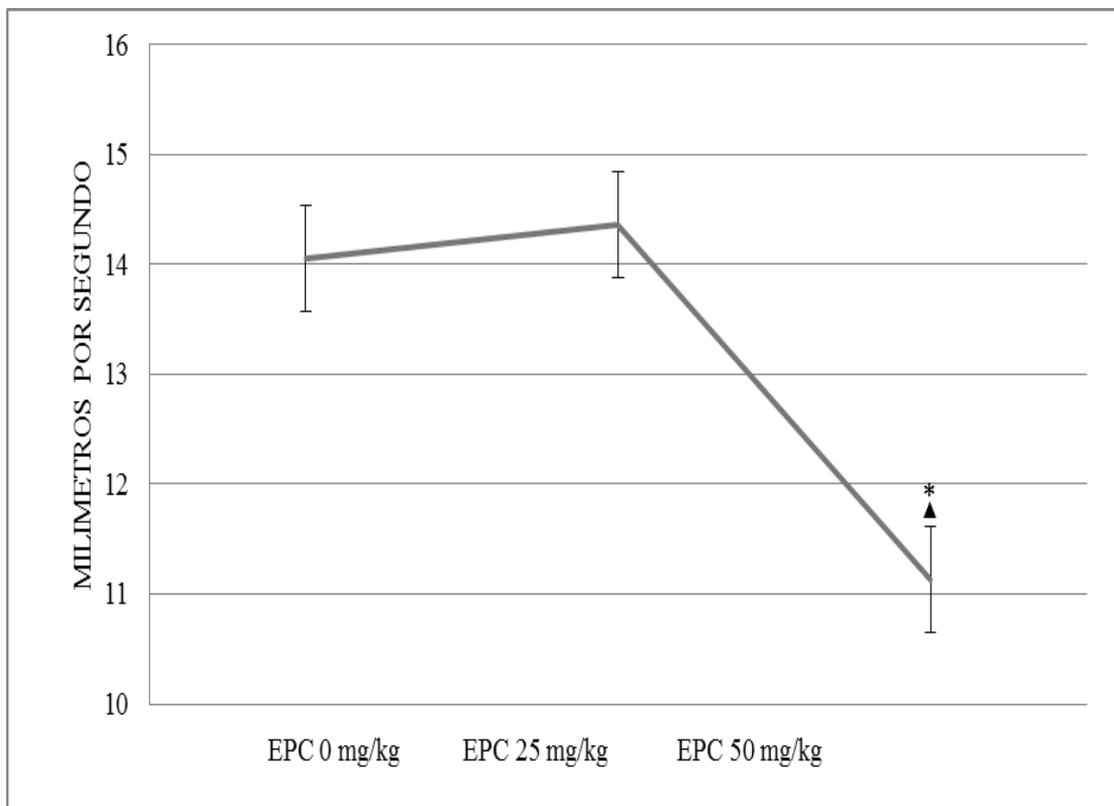
Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

Tabla 2.3.3.5.1.MANOVA de medidas repetidas de la Velocidad.

	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	13.8	2,114	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.890
	7			EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.000
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.000
SEXO	4.66	1,114	0.033		
EDAD	4.76	1,114	0.031		
EPC x SEXO	1.03	2,114	0.358		
EPC x EDAD	8.16	2,114	0.000		
EDAD x SEXO	5.58	1,114	0.020		

Se encontraron efectos principales de EPC [$F(2,114)= 13.87$; $p= 0.000$]. El grupo tratado con EPC 50mg/kg/día mostró la menor velocidad de todos los grupos, significativamente menor que el control ($p= 0.000$) y que el EPC 25mg/kg/día ($p= 0.000$), aunque entre estos dos grupos no se encontraron diferencias, como se muestra en la figura 2.3.3.5.1.

Figura 2.3.3.5.1. Media \pm ESM de la velocidad de los sujetos de los tres grupos.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\blacktriangle$ comparación con EPC 25mg/kg/día

Para analizar la interacción EPC y edad [$F(2,114)= 8.16$; $p= 0.000$] como se observa en la tabla 2.3.3.5.1 se analizó cada edad por separado. Los resultados de los análisis de cada edad se resumen en la tabla 2.3.3.5.2

Tabla 2.3.3.5.2 Comparaciones de la Velocidad en la 5ª y 7ª semana.

5a SEMANA	F	gls	Sig	Post hoc	Sig
EPCS	7.56	2,114	0.001	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.024
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.300
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.001
SEXO	10.11	1,114	0.002		
EPC x SEXO	2.57	2,114	0.081		
7a SEMANA					
EPC	15.44	2,114	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.131
				EPC -0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.000
				EPC-25mg/kg vs 50 mg/kg	0.002
SEXO	0.01	1,114	0.889		
EPC Y SEXO	0.553	2,114	0.577		

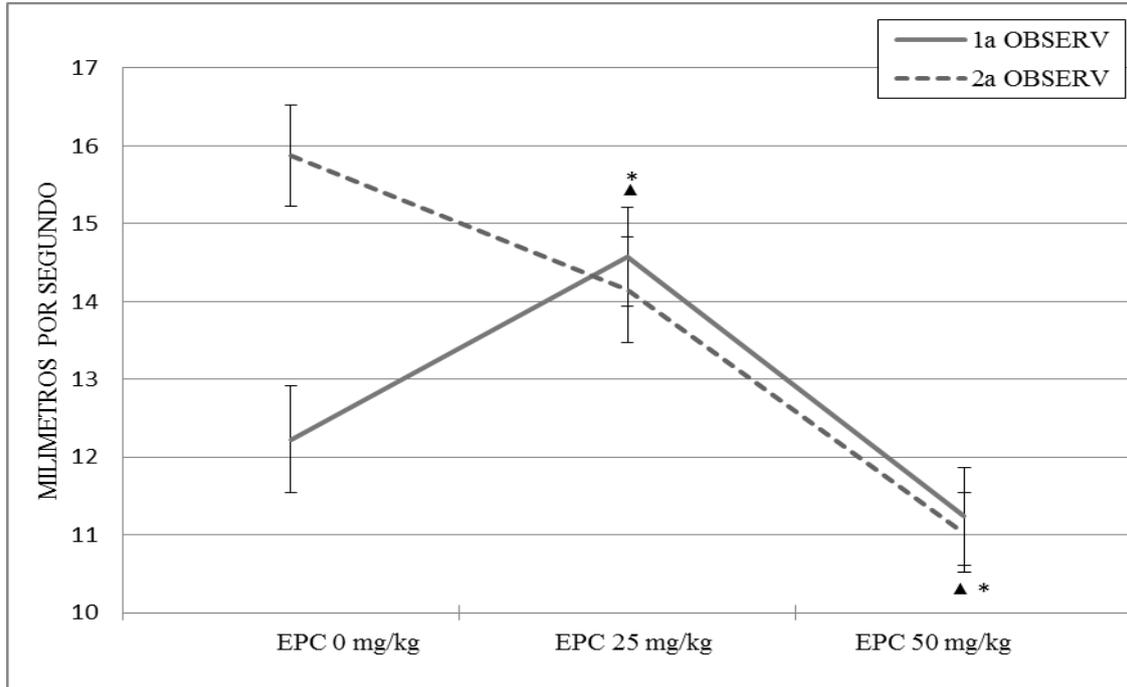
A las 5 semanas de edad, las diferencias significativas entre los grupos EPC [F(2,114)= 7.56; p= 0.001] se advirtieron por la mayor velocidad que mostró el grupo EPC 25mg/kg/día comparado con el control (p= 0.024) y con el EPC 50mg/kg/día (p= 0.001).

Por otra parte el grupo tratado con la dosis mayor tuvo la misma velocidad que el control.

En la 2ª observación se determinaron diferencias significativas entre los grupos EPC [F(2,114)= 15.44; p= 0.000), debidas a la menor velocidad del grupo tratado con EPC 50 mg/kg/día contrastado con el grupo control (p= 0.000) y con el grupo con EPC 25 mg/kg/día (p= 0.002).

Aunque el grupo tratado con la dosis menor mostró menor velocidad que el control, esta diferencia no alcanzó a ser significativa.

Figura 2.3.3.5.2 Media \pm ESM de la velocidad de los sujetos del presente estudio en las dos edades.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\blacktriangle$ comparación con EPC 25mg/kg/día

2.3.4 Laberinto de Barnes: aprendizaje espacial inicial.

Como en los test anteriores, los datos se analizaron conjuntamente mediante MANOVA de medidas repetidas, para posteriormente realizar ANOVAS intergrupo y el post hoc por medio de HSD Tukey para cada variable dependiente. Los datos obtenidos acerca del aprendizaje espacial inicial mediante el laberinto de Barnes, corresponden a un diseño factorial $3 \times 2 \times 2 \times 7$ (tres grupos de EPC 0, 25 y 50 mg/kg/día), 2 sexo, 2 observaciones a la quinta (5^a) y séptima (7^a) semanas de edad y 7 ensayos de aprendizaje espacial. Nos centraremos, como en los anteriores datos, en los efectos principales de EPC y sus interacciones.

Los resultados se resumen en la tabla 2.3.4.

Tabla 2.3.4 MANOVA de medidas repetidas del aprendizaje espacial en el laberinto de Barnes.

	F	gl	Sig
EPC	12.65	12	0.000
SEXO	6.93	6	0.000
EDAD	12.17	6	0.000
ENSAYOS	9.30	36	0.000
EPC x EDAD	4.77	12	0.000
EPC x ENSAYOS	2.65	72	0.000
EPC x SEXO	1.07	12	0.383
EDAD x ENSAYOS	2.35	36	0.000
EDAD x SEXO	1.82	6	0.099
ENSAYOS x SEXO	1.91	36	0.006
EPC x EDAD x ENSAYOS	1.56	72	0.008
EPC x SEXO x ENSAYOS	1.42	72	0.030
EPC x EDAD x SEXO	3.91	12	0.000
ENSAYOS x EDAD x SEXO	1.07	36	0.386
EPC x EDAD x ENSAYOS x SEXO	1.31	72	0.075

El MANOVA de medidas repetidas 3 x 2 x 2 x 7 (tabla 2.3.4) nos resultó significativo para todos los factores y para las interacciones de EPC: como EPC y edad, EPC y ensayos, EPC, edad y ensayos, EPC, edad, sexo, edad y ensayos, y finalmente ensayos y sexo. Por lo que analizamos separadamente cada variable dependiente determinada en esta prueba.

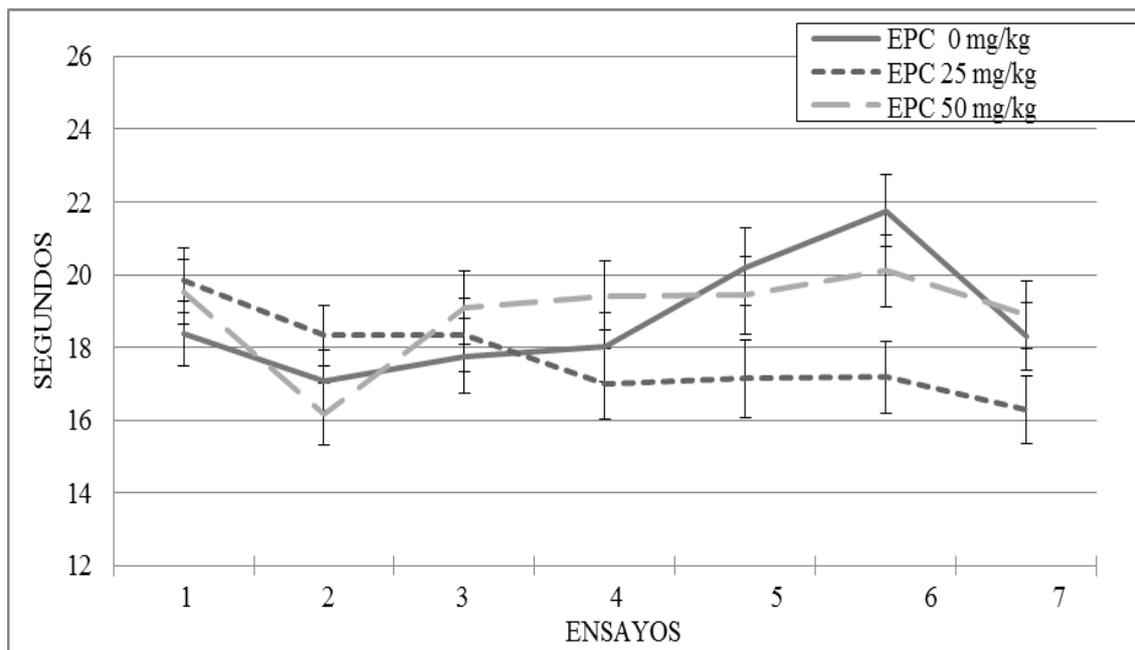
2.3.4.1 Latencia a Agujeros

Es el tiempo que transcurre desde que el sujeto se deja en el centro del laberinto y se acerca a explorar uno de los 20 agujeros. Se presentan los resultados obtenidos tras el MANOVA de medidas repetidas de la latencia a los agujeros.

Tabla 2.3.4.1 MANOVA de la latencia a los agujeros.

	F	gl	Sig
EPC	1.82	2,132	0.165
EDAD	12.05	1,132	0.001
ENSAYOS	2.80	6,792	0.014
SEXO	9.98	1,132	0.002
EPC x SEXO	0.05	2,132	0.947
EPC x EDAD	5.54	2,132	0.005
EDAD x SEXO	0.85	1,132	0.356
EDAD x ENSAYOS	8.29	6,792	0.000
ENSAYOS x SEXO	3.80	6,792	0.001
EPC x ENSAYOS	2.20	12,792	0.013

No se encontraron diferencias en la latencia a los agujeros entre los grupos de EPC. Sin embargo resultó significativa la interacción EPC y ensayos [$F(12,792)= 2.20$; $p= 0.013$]. De acuerdo al post hoc el grupo con EPC 25mg/kg/día mostró una reducción de la latencia a los agujeros a medida que avanzaban los ensayos, al contrario del EPC 50mg/kg/día que incrementaba la latencia en relación a la repetición de los ensayos, comportándose similar al grupo control.

Figura 2.3.4.1.1 Media \pm ESM de la latencia a los agujeros de los tres grupos a través de los siete ensayos.

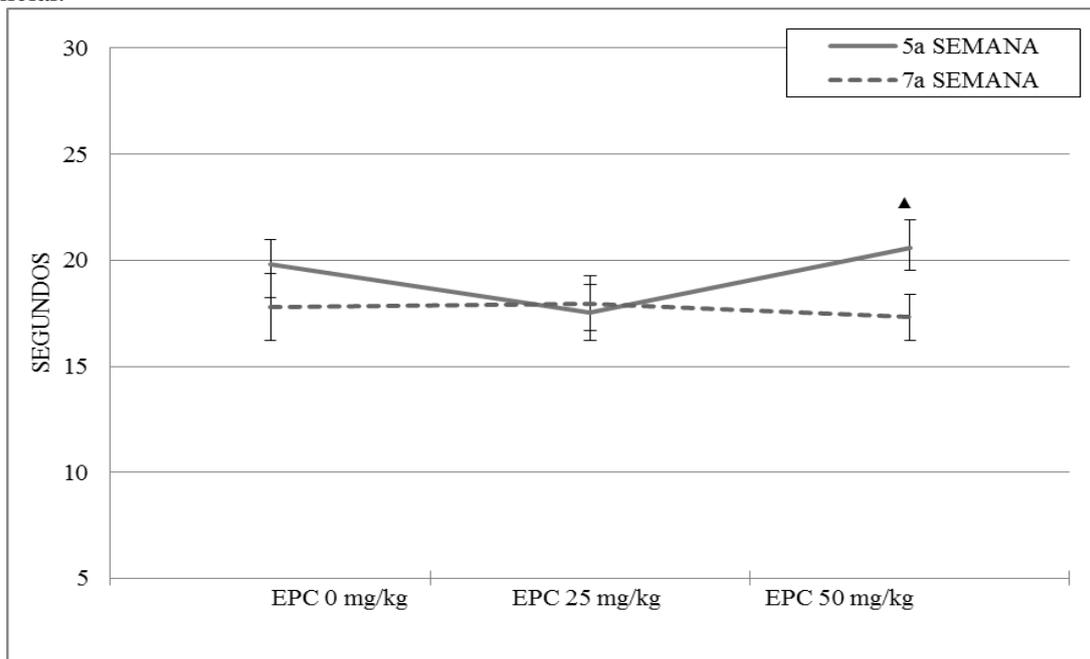
Al encontrarse significativa la interacción EPC y la edad [F(2,132)= 5.54; p= 0.005] se analizaron por separado las observaciones en las dos edades (tabla 2.3.4.1.2.)

Tabla 2.3.4.1.2. Comparaciones de la Latencia de agujeros en la 5ª y 7ª semana

	5ª SEMANA			7ª SEMANA	
	F	Sig	gl	F	Sig
EPC	4.58	0.012	2,132	0.47	0.623
EPC -0-25 mg/kg		0.098			
EPC -0-50 mg/kg		1.000			
EPC-25-50 mg/kg		0.012			
SEXO	6.54	0.012	2,132	5.61	0.019
ENSAYOS	4.90	0.000	6,792	1.18	0.295
EPC x SEXO	1.26	0.287	2,132	1.55	0.216
EPC x ENSAYOS	3.12	0.001	12,792	1.18	0.295
ENSAYO x SEXO	2.60	0.023	6,792	2.28	0.042

En la 5ª semana, la latencia a los agujeros fue significativamente diferente entre los EPC [F(2,132)= 4.58; p=0.012]. El EPC 25mg/kg/día mostró menor latencia a los agujeros que el EPC 50mg/kg/día (p= 0.012), aunque esta diferencia no alcanzó a ser significativa con el grupo control.

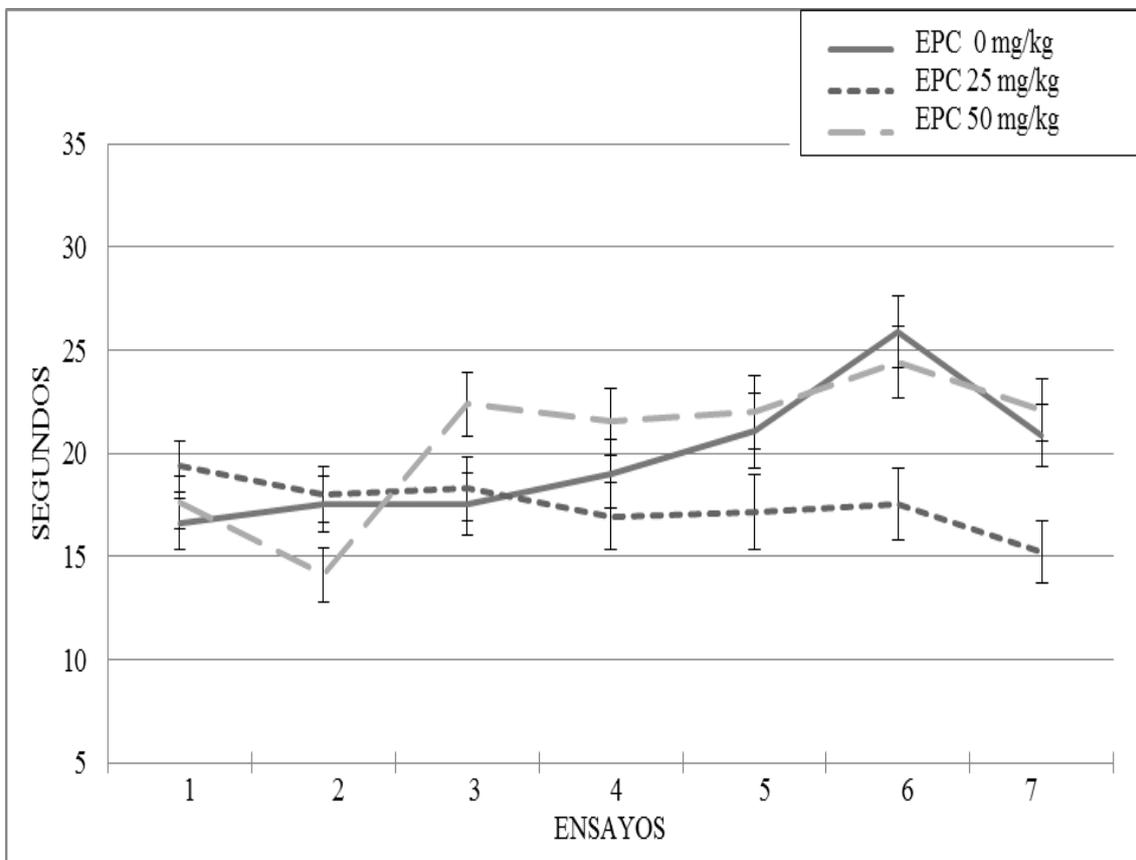
Figura 2.3.4.1.2 Media ± ESM de la latencia a los agujeros en el aprendizaje espacial inicial.



Nota: p<0.05▲ comparación con EPC 25mg/kg/día. La diferencia se encontró en la primera observación

La interacción EPC y ensayos, en la 5ª semana (la primera observación) fue significativa [$F(12,132)= 3.12$; $p= 0.001$], porque el grupo EPC 25mg/kg mostró reducción de la latencia a través de los ensayos, el tratado con EPC 50mg/kg/día sigue la tendencia el grupo control, que es lo mismo que se encontró cuando no se separaron los análisis de las semanas de observación.

Figura 2.3.4.1.3 Media \pm ESM de la latencia en los agujeros en la 5ª semana en los siete ensayos.



La menor latencia a los agujeros se empieza a diferenciar entre los grupos, a partir del tercer ensayo, donde el grupo con EPC 25mg/kg muestra una reducción de la latencia a los agujeros.

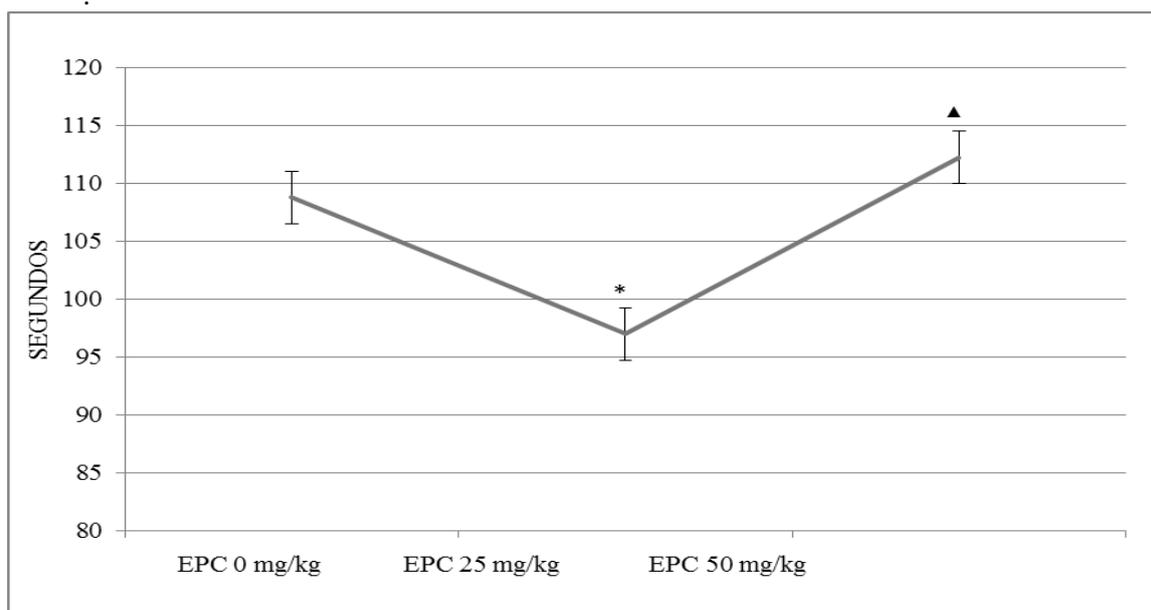
2.3.4.2 Latencia de Escape

Se resumen los resultados después de aplicar el MANOVA de medidas repetidas, en la tabla 2.4.2.

Tabla 2.4.2 MANOVA de medidas repetidas de la Latencia de Escape.

	F	gls	Sig	Post hoc	Sig
EPC	12.67	2,132	0.000	EPC-0-25 mg/kg	0.001
				EPC-0-50 mg/kg	0.521
				EPC-25-50 mg/kg	0.000
SEXO	4.95	1,132	0.028		
ENSAYOS	34.20	6,792	0.000		
EDAD	2.31	1,132	0.130		
EPC X EDAD	2.45	2,132	0.089		
EDAD X SEXO	0.55	1,132	0.456		
EPC x SEXO	0.61	2,132	0.545		
EPC x ENSAYOS	5.20	12,792	0.000		
EDAD X ENSAYOS	2.23	6,792	0.060		
ENSAYOS x SEXO	2.34	6,792	0.055		

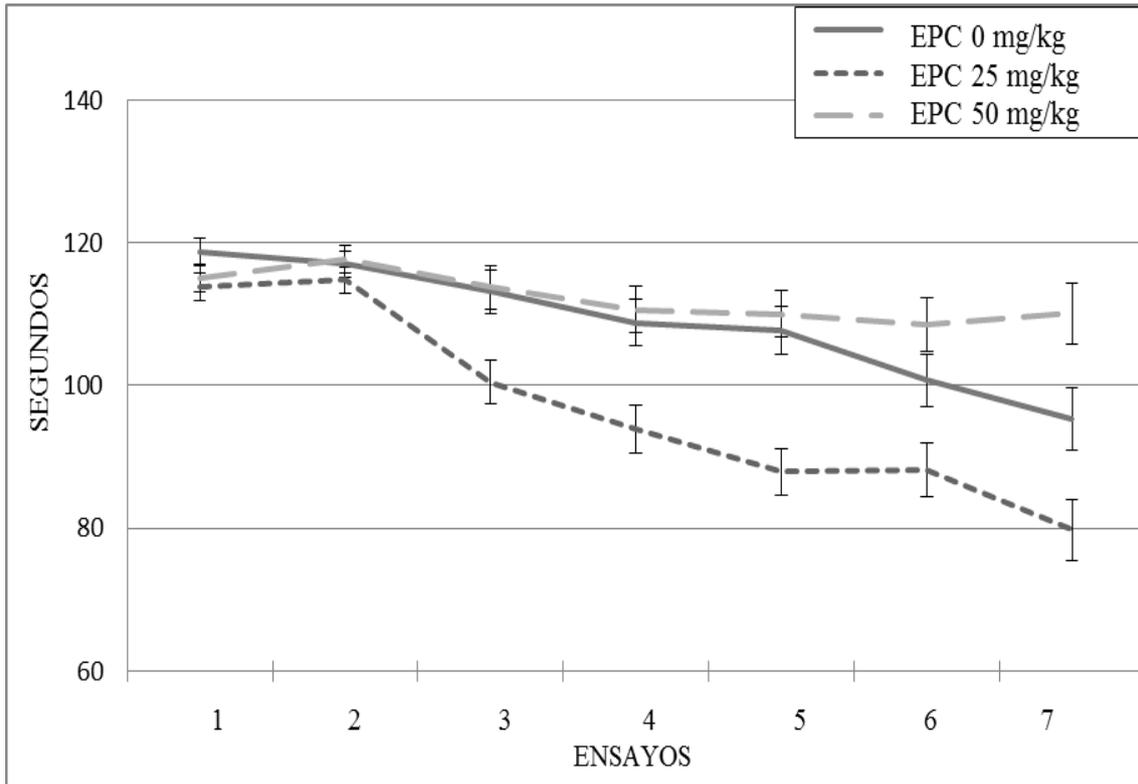
La latencia de escape fue significativamente diferente [$F(2,132)= 12.67$; $p= .000$] entre los grupos de EPC; el grupo EPC 25mg/kg/día exhibió menor latencia en comparación al control ($p= 0.001$) y al EPC 50mg/kg/día ($p= 0.000$).

Figura 2.3.4.2.1 Media \pm ESM de la latencia de escape en los grupos

Nota: $p<0.05^*$ comparación con grupo control; $p<0.05^\blacktriangle$ comparación con EPC 25mg/kg/día

La interacción EPC y ensayos resultó significativa entre [$F(12,792)= 5.20$; $p=0.000$]

Figura 2.3.4.2.2 Media \pm ESM de la latencia de escape, durante los siete ensayos de los tres grupos.



Como se aprecia en la figura (2.3.4.2.2) los tres grupos parten de una similar latencia de escape y al transcurrir los ensayos (desde el 2do) los grupos tratados con cocaína exhiben la menor EPC 25mg/kg/día y el EPC 50mg/kg/día la mayor latencia de escape, aunque únicamente en los dos últimos ensayos se diferenció del grupo control. En las otras interacciones no se encontraron diferencias importantes en la latencia de escape.

2.3.4.3. Locomoción

Locomoción se refiere al desplazamiento del ratón sobre la mesa del laberinto, las comparaciones de este índice se presentan en la tabla 2.3.4.3.

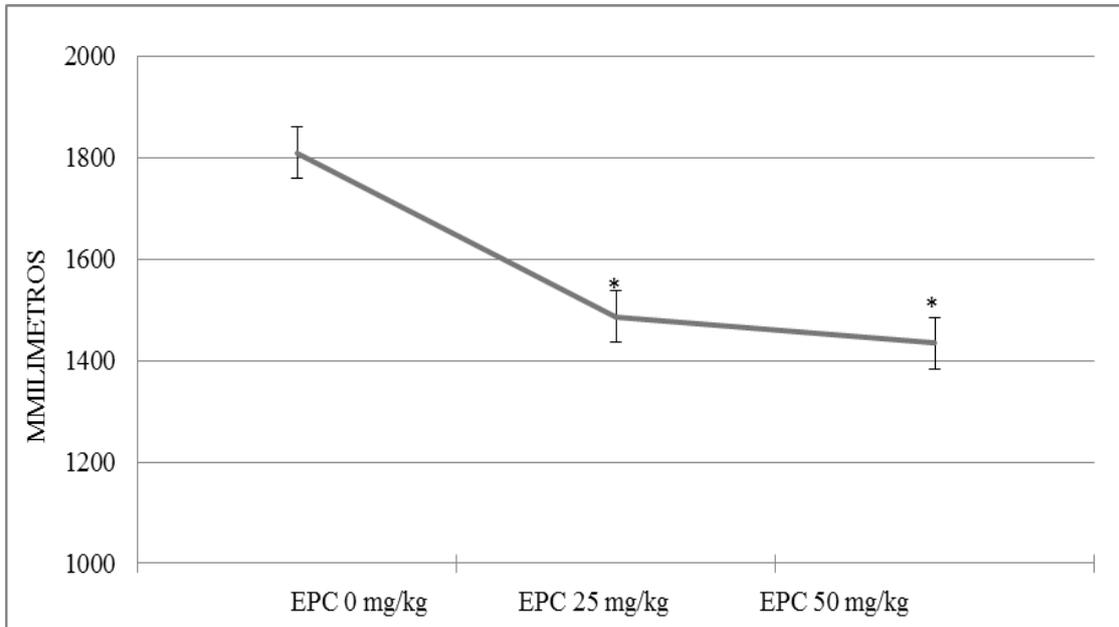
Tabla 2.3.4.3 Comparaciones de la locomoción, factores, valor de F, grados de libertad y Significación.

	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	16.35	2,132	0.000	EPC 0-25 mg/kg	0.000
				EPC 0-50 mg/kg	0.000
				EPC25-50 mg/kg	0.744
SEXO	26.95	1,132	0.000		
ENSAYOS	61.17	6,792	0.000		
EDAD	25.21	1,132	0.000		
EPC x SEXO	2.52	2,132	0.084		
EPC x EDAD	2.48	2,132	0.087		
EDAD x SEXO	1.21	1,132	0.272		
EDAD x ENSAYOS	1.08	6,792	0.368		
EPC x ENSAYOS	1.99	12,292	0.030		
ENSAYOS x SEXO	1.81	6,792	0.105		

Se encontró la locomoción significativamente diferente entre los grupos de EPC [F(2,132)= 16.35; p= 0.000]; los EPC 25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día fueron los de menor locomoción [(p= 0.000) y (p= 0.000) respectivamente] comparados con el grupo control. Entre estos dos grupos experimentales no se encontraron diferencias significativas (p= 0.744).

La interacción EPC y ensayos fue significativa [F(12,792)= 1.99; p= 0.030], como se observa en la siguiente figura (2.3.4.3.2). La locomoción se reduce a través de los ensayos sobre todo en los grupos sometidos a la EPC 25 y 50mg/kg/día

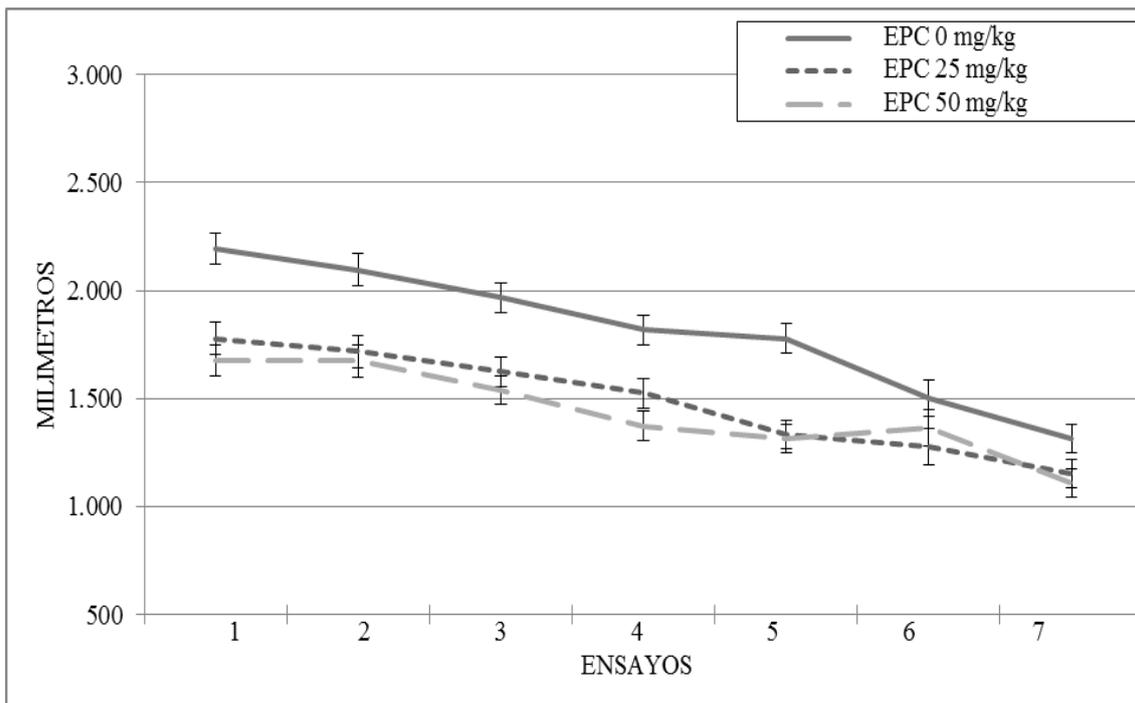
Figura 2.3.4.3.1 Media \pm ESM de la locomoción en los diferentes grupos del estudio.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control.

Se encontró una interacción entre grupos y ensayos significativa (figura 2.3.4.3.2).

Figura 2.3.4.3.2 Media \pm ESM de la locomoción en los 7 ensayos realizados por los diferentes grupos.



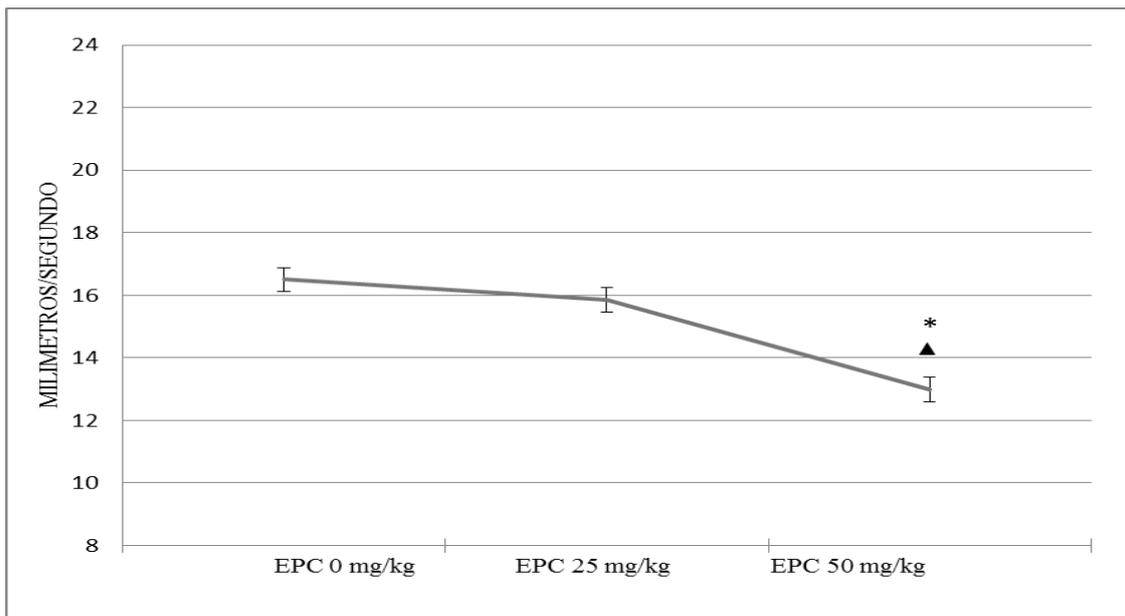
2.3.4.4 Velocidad

Es el producto de espacio sobre el tiempo. En la tabla 2.3.4.4 se resumen los resultados obtenidos de las comparaciones de la velocidad en los diferentes grupos.

Tabla 2.3.4.4 MANOVA de medidas repetidas de la Velocidad.

	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	23.69	2,132	0.000	EPC-0-25 mg/kg	0.465
				EPC-0-50 mg/kg	0.000
				EPC-25-50 mg/kg	0.000
SEXO	18.19	1,132	0.000		
ENSAYOS	13.93	6,792	0.000		
EDAD	16.00	1,132	0.000		
EPC x EDAD	4.24	2,132	0.016		
EPC x SEXO	1.43	2,132	0.243		
EPC x ENSAYOS	4.59	12,792	0.000		
ENSAYOS x SEXO	3.70	6,792	0.002		
EDAD x SEXO	0.85	1,132	0.357		
EDAD x ENSAYOS	2.79	6,792	0.013		

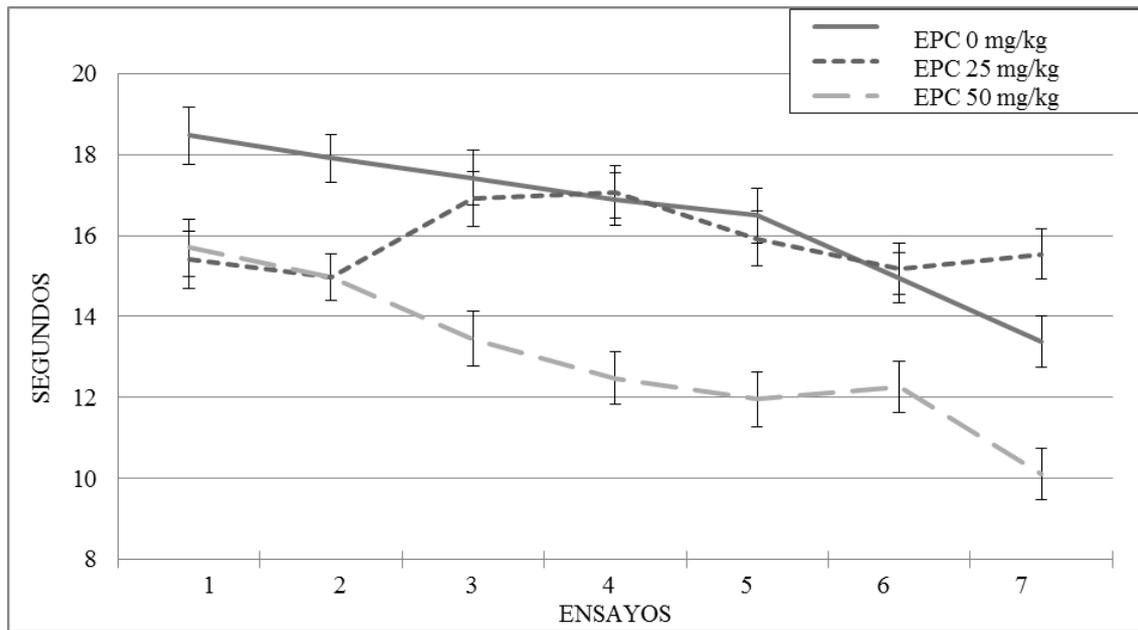
La velocidad fue significativamente [$F(2,132)= 23.69$; $p= 0.000$] diferente entre los grupos. El EPC 50mg/kg/día mostró la menor la velocidad ($p= 0.000$) en comparación al control y al grupo tratado con EPC 25mg/kg/día ($p= 0.000$).

Figura 2.3.4.4.1. Media \pm ESM de la velocidad en los grupos experimentales

Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\Delta$ comparación con EPC 25mg/kg/día

La interacción EPC y ensayos fue significativa [$F(12,792)= 4.59$; $p= 0.000$]; la menor velocidad entre los ensayos fue la del grupo EPC 50mg/kg/día, la diferencia de velocidad con los otros grupos se observa desde el 3er ensayo en adelante. El grupo EPC 25mg/kg/día se comporta similar al control.

Figura 2.3.4.4.2. Media \pm ESM de la velocidad de los sujetos de los diferentes grupos del estudio en los siete ensayos consecutivos, a las 5ª y 7ª semana de vida



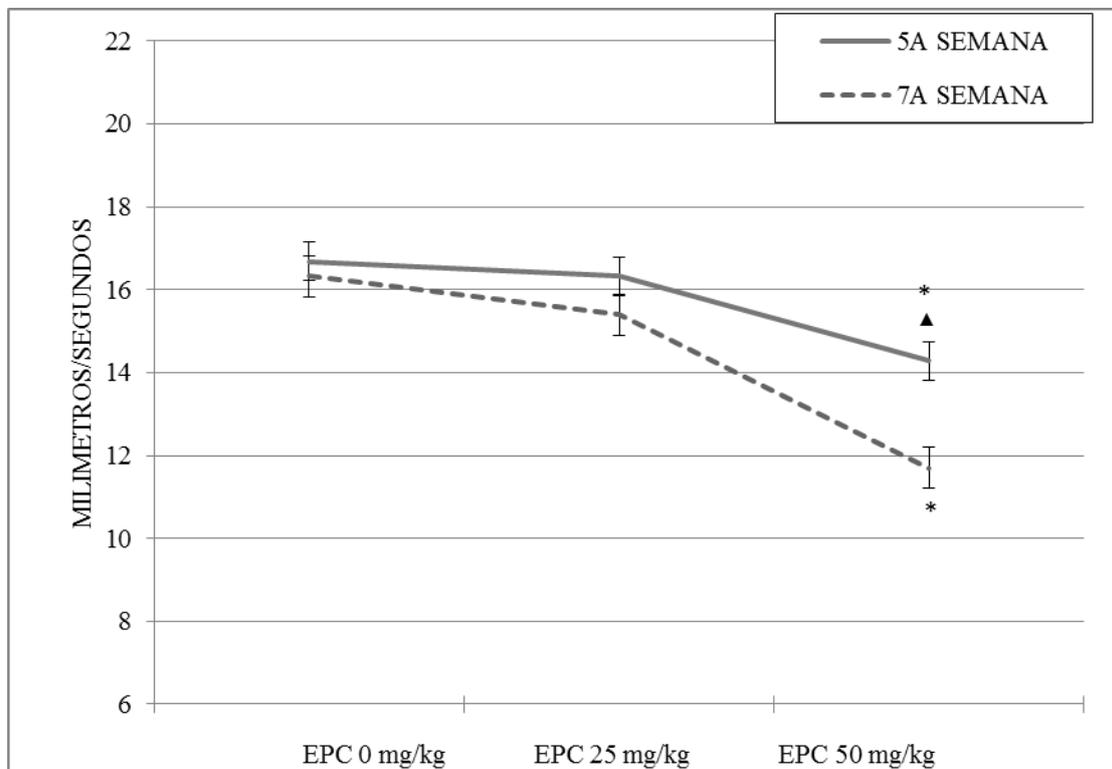
En la velocidad se encontró significativa [$F(2,132)= 4.24$; $p= 0.016$] la interacción EPC y edad, por lo que se profundizó en esta interacción analizando separadamente las observaciones realizadas a las 5 semanas y a las 7 semanas de edad (tabla 2.3.4.4.1).

Tabla 2.3.4.4.1 Comparaciones de la velocidad en las 5ª y 7ª semana

	5ª SEMANA		7ª SEMANA		
	F	Sig	gl	F	Sig
EPC	7.97	0.001	2,132	24.87	0.000
POS HOC					
EPC 0-25 mg/kg		1.000		EPC 0-25 mg/kg	0.544
EPC 0-50 mg/kg		0.001		EPC 0-50 mg/kg	0.000
EPC 25-50 mg/kg		0.006		EPC 25-50 mg/kg	0.000
ENSAYOS	9.54	0.000	6,792	7.61	0.000
SEXO	17.04	0.000	1,132	7.93	0.006
EPC x SEXO	4.33	0.015	2,132	1.82	0.165
EPC x ENSAYOS	4.55	0.000	6,792	2.28	0.009
ENSAYOS x SEXO	0.94	0.453	6,792	4.24	0.000

En la quinta semana, las diferencias significativas [F(2,132)= 7.97; p= 0.001] fueron por el EPC 50mg/kg/día, que presentó menor velocidad en comparación al grupo control y al EPC 25mg/kg/día (p= 0.000). Asimismo en la evaluación realizada a las 7 semanas de edad las diferencias significativas [F(2,132)= 24.87; p= 0.000] se dieron por la menor velocidad del EPC 50mg/kg/día en comparación al control (p= 0.000) y al grupo EPC 25mg/kg/día (p= 0.000).

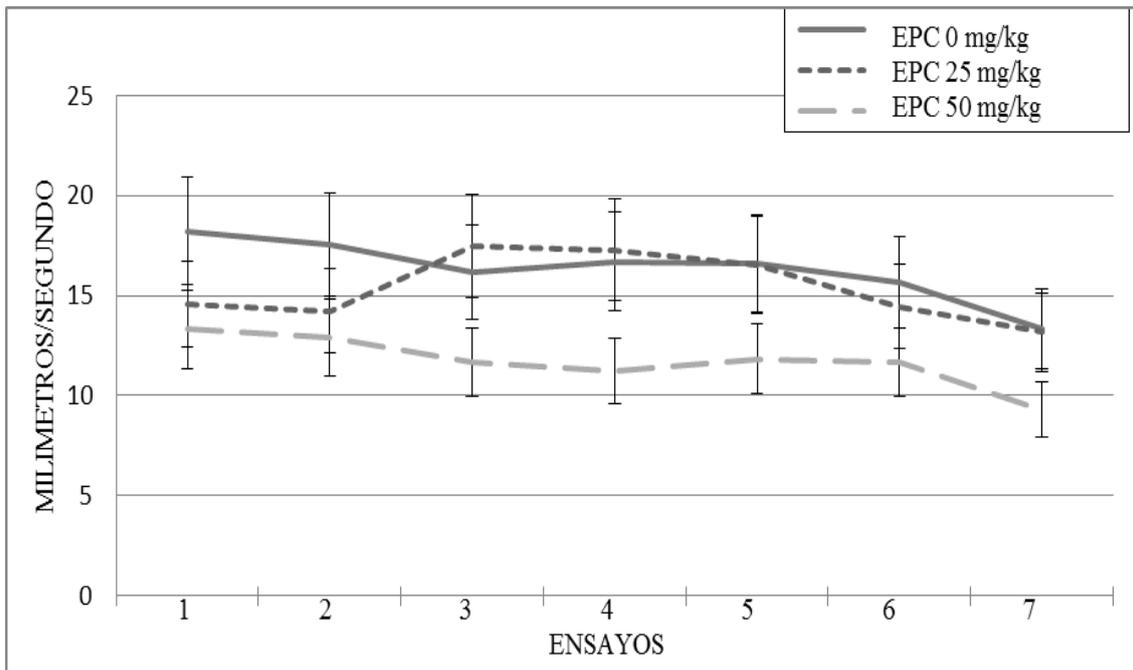
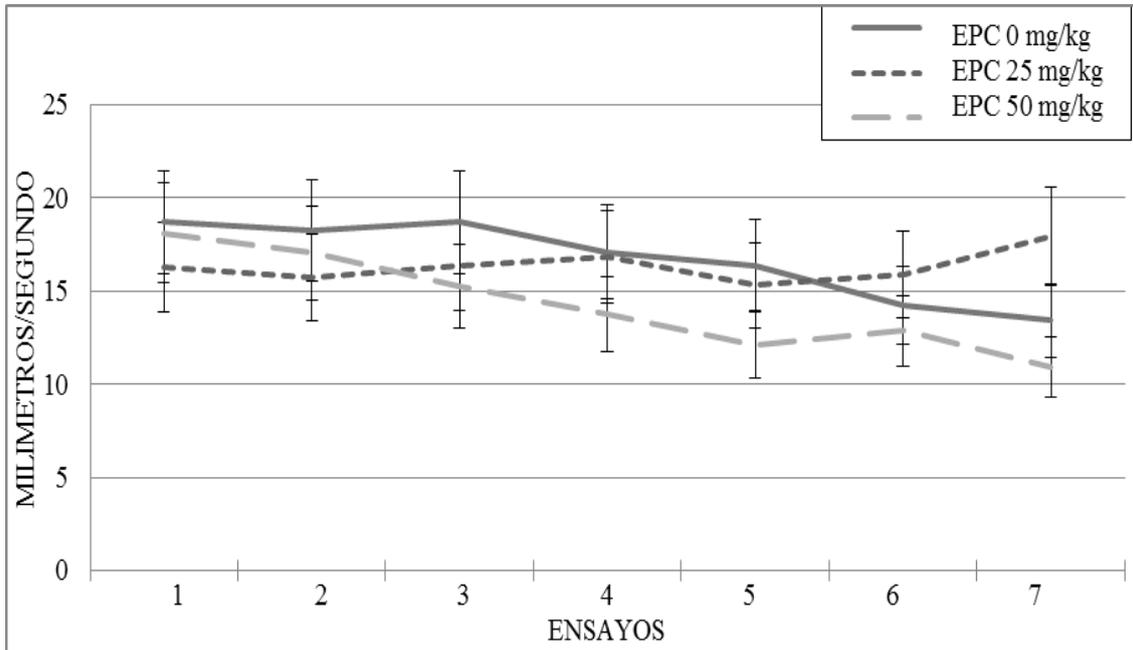
Figura 2.3.4.4.3. Media \pm ESM de la velocidad en las dos evaluaciones a la 5ª y 7ª semanas de edad en los diferentes grupos.



Nota: p<0.05* comparación con grupo control; p<0.05[▲] comparación con EPC 25mg/kg/día

Las interacciones EPC y ensayos resultaron significativas en la primera y en la segunda evaluación [F(6,792)= 4.55; p= 0.000) y [F(6,792)= 2.28; p= 0.009]

Figura 2.3.4.4.4 Media \pm ESM velocidad de los sujetos de los diferentes grupos en los siete ensayos a la 5ª y 7ª semana de edad



En las dos edades evaluadas, el grupo de EPC 50mg/kg/día fue el de menor velocidad a través de los ensayos, los grupos control y el de la dosis menor tuvieron velocidades semejantes.

2.3.4.5 Errores

A continuación resumimos los resultados de las comparaciones de los errores entre los diferentes grupos del presente estudio, en la tabla 2.3.4.5.

Tabla 2.3.4.5 MANOVA de medidas repetidas de los Errores.

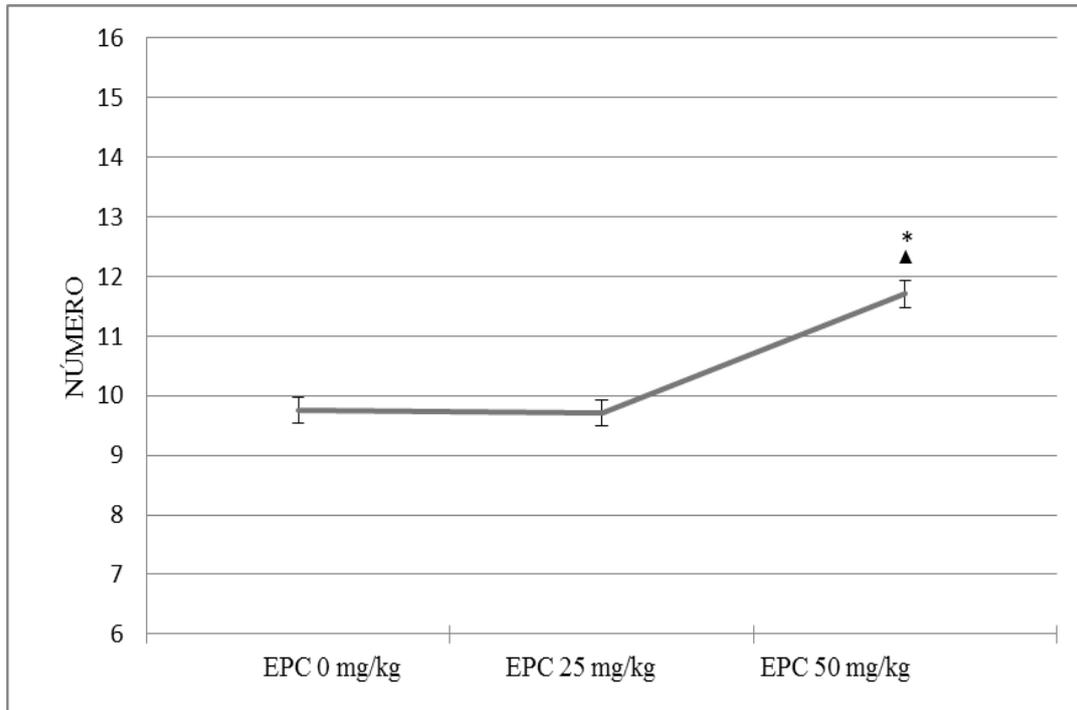
	F	gls	Sig	Post hoc	Sig
EPC	26.37	2,132	0.000	EPC 0-25 mg/kg	0.992
				EPC 0-50 mg/kg	0.000
				EPC25-50 mg/kg	0.000
SEXO	8.78	1,132	0.004		
ENSAYOS	12.38	6,792	0.000		
EDAD	39.81	1,132	0.000		
EPC x EDAD	11.37	2,132	0.000		
EPC x SEXO	2.10	2,132	0.126		
EPC x ENSAYOS	4.53	12,792	0.000		
EDAD x ENSAYOS	3.83	6,792	0.001		
EDAD x SEXO	1.50	1,132	0.222		
ENSAYOS X SEXO	0.95	5.33	0.449		

Se encontraron diferencias significativas [$F(2,132)= 26.37$; $p= 0.000$] en los errores entre los grupos de EPC. El grupo tratado con EPC 50mg/kg/día cometió el mayor número errores en comparación al control ($p= 0.000$) y al grupo tratado con EPC 25mg/kg/día ($p= 0.000$).

Los errores del grupo control y del grupo tratado con 25mg/kg/día fueron similares.

También se encontraron significativas las interacciones EPC y ensayos [$F(12,792)= 4.53$; $p= 0.000$], EPC y edad [$F(2,132)= 11.37$; $p= 0.000$] respecto a los errores, por lo que para profundizar en ellas se analizaron separadamente las observaciones realizadas en la adolescencia y la adultez temprana (ver tabla 2.3.4.5.1).

Figura 2.3.4.5.1 Media \pm ESM de los errores de los grupos.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\blacktriangle$ comparación con EPC 25mg/kg/día

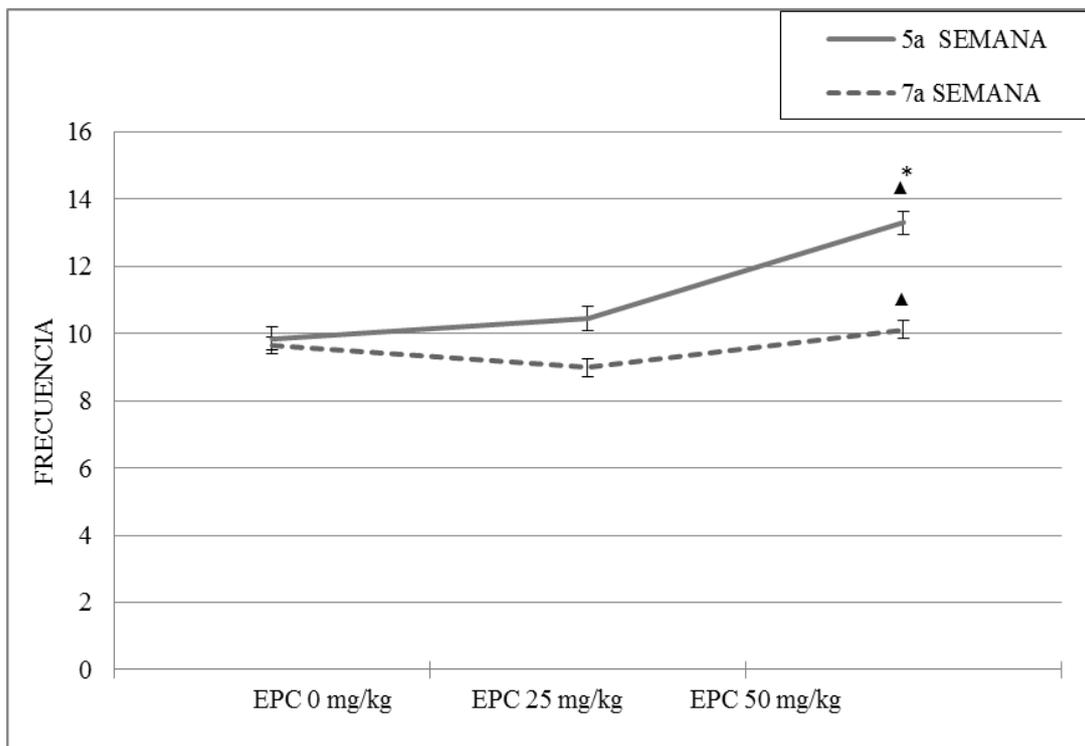
Tabla 2.3.4.5.1 Comparaciones de los errores en la 5ª y 7ª semana.

	5ª SEMANA			7ª SEMANA	
	F	Sig	gls	F	Sig
EPC	26.76	0.000	2,132	4.65	0.011
Post hoc					
	EPC 0-25 mg/kg	0.743		EPC 0-25 mg/kg	0.236
	EPC 0-50 mg/kg	0.000		EPC 0-50 mg/kg	0.624
	EPC 25-50 mg/kg	0.000		EPC 25-50 mg/kg	0.009
ENSAYOS	99.77	0.000	6,792	5.56	0.000
EPC x ENSAYOS	3.23	0.000	6,792	2.59	0.003
ENSAYOS x SEXO	0.37	0.878	6,792	1.43	0.204

Al igual que en la comparación general, las diferencias significativas entre los grupos de EPC [F(2,132)= 26.76; $p = 0.000$] se basaron en la mayor cantidad de errores que cometieron los sujetos de EPC 50mg/kg/día, comparado con los del control ($p = 0.000$) y con los de 25mg/kg/día ($p = 0.000$).

Esto sucedió de la misma forma en la segunda evaluación EPC [$F(2,132)= 4.65$; $p= 0.011$], el grupo de EPC 50mg/kg/día cometió más errores en comparación al grupo de EPC 25mg/kg/día ($p= 0.009$). Sin encontrarse diferencias de ninguno de estos grupos con el grupo control.

Figura 2.3.4.5.2 Errores en los diferentes grupos del estudio en las dos edades evaluadas.



Nota: $p<0.05^*$ comparación con grupo control; $p<0.05^\blacktriangle$ comparación con EPC 25mg/kg/día

Las interacciones EPC y ensayos, fueron significativas tanto para la 5ª semana [$F(6,792)= 3.23$; $p= 0.000$], como para la 7ª semana y [$F(6,792)= 2.59$; $p= 0.003$], en ambas ocasiones en que se realizaron los ensayos. Tanto en la adolescencia como en la adultez joven los grupos de EPC 50 mg/kg/día fueron los que cometieron el mayor número de errores y los grupos el control y el experimental 25 mg/kg/día tuvieron niveles similares.

2.3.4.6 Excretas

Se refiere a la frecuencia de los bolos fecales. En la tabla 2.3.4.6. se resumen los resultados de las comparaciones de las excretas de los diferentes grupos del estudio.

Tabla 2.3.4.6. MANOVA de las Excretas.

	F	gl	Sig
EPC	0.38	2,132	0.684
ENSAYOS	2.37	6,792	0.039
EDAD	0.79	1,132	0.374
SEXO	7.92	1,132	0.006
EPC x EDAD	1.77	2,132	0.174
EPC x SEXO	1.74	2,132	0.179
EDAD x SEXO	5.45	1,132	0.021
EDAD x ENSAYOS	1.33	6,792	0.249
EPC x ENSAYOS	0.75	12,792	0.666

No se encontraron diferencias significativas en las excretas entre los grupos de EPC, como tampoco en los factores EPC y sus interacciones.

2.3.5 Laberinto de Barnes. Aprendizaje Reversivo

Se realizó un MANOVA de medidas repetidas incluyendo todas las variables dependientes para evaluar los factores e interacciones 3 x 2 x 2 (3 grupos de EPC, 2 sexos y 2 edades 5° vs 7° semana de vida, los resultados se presentan en la tabla 2.3.5.

Tabla 2.3.5 MANOVA de aprendizaje Reversivo en el laberinto de Barnes

	F	gl	p
EPC	8.08	16,250	0.000
EDAD	1.55	8,125	0.147
SEXO	2.38	8,125	0.020
EPC X EDAD	0.75	16,250	0.739
EPC x SEXO	1.84	16,250	0.026
EDAD X SEXO	0.97	8,125	0.456

Como se puede observar se encontraron diferencias significativas por EPC [F(16,250)= 8.08; p= 0.000] y EPC y Sexo [F(16,250)= 1.84; p= 0.026]

La edad y sus interacciones no resultaron significativas, por lo que se usó la media de las dos observaciones (edades 5^a y 7^a semana) para los siguientes análisis.

A partir de estos resultados se analizó cada variable dependiente por separado, por medio de un ANOVA 3 x 2 con EPC (0, 25 y 50mg/kg/día) y sexo (hembras y machos) como variables independientes. Para la locomoción en el cuadrante A se aplicó ANCOVA tomando como covariable la locomoción total en el laberinto.

Además se realizó análisis de tendencias para cada uno de los índices observados en el laberinto de Barnes en las pruebas de aprendizaje reversivo.

Tal como lo hemos hecho en los resultados anteriores, solo nos referiremos a los efectos de EPC y sus interacciones

2.3.5.1 Latencia a los Agujeros

De acuerdo al ANOVA (tabla 2.3.5.1) no se encontraron efectos significativos de la EPC en el tiempo que los animales tardan en entrar en el primer agujero una vez puestos en el centro del laberinto, como tampoco en la interacción EPC y sexo.

Tabla 2.3.5.1 Comparaciones de la Latencia a los Agujeros en el Aprendizaje Reversivo en el laberinto de Barnes.

	F	gl	Sig
EPC	2.18	2,132	0.117
SEXO	5.34	1,132	0.022
EPC x SEXO	2.67	2,132	0.073

Se describe en la tabla 2.3.5.1.2 la media y el error estándar de la latencia a los agujeros en el aprendizaje reversivo.

Tabla 2.3.5.1.2 Media \pm ESM de la Latencia a los agujeros en aprendizaje reversivo.

	COCAÍNA 0 mg/kg	COCAÍNA 25mg/kg	COCAÍNA 50mg/kg
	M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
Hembras	24.89 \pm 1.27	24.32 \pm 0.57	24.15 \pm 0.71
Machos	26.30 \pm 1.05	24.30 \pm 1.02	29.30 \pm 1.85
Total	25.59 \pm 0.82	24.31 \pm 0.58	26.72 \pm 1.05

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

2.3.5.2 Latencia de Escape

Se encontraron efectos significativos [$F(2,132)= 9.80$; $p= 0.000$] del EPC en la latencia de escape, según mostró el ANOVA (3 x 2). (Tabla 2.3.5.2)

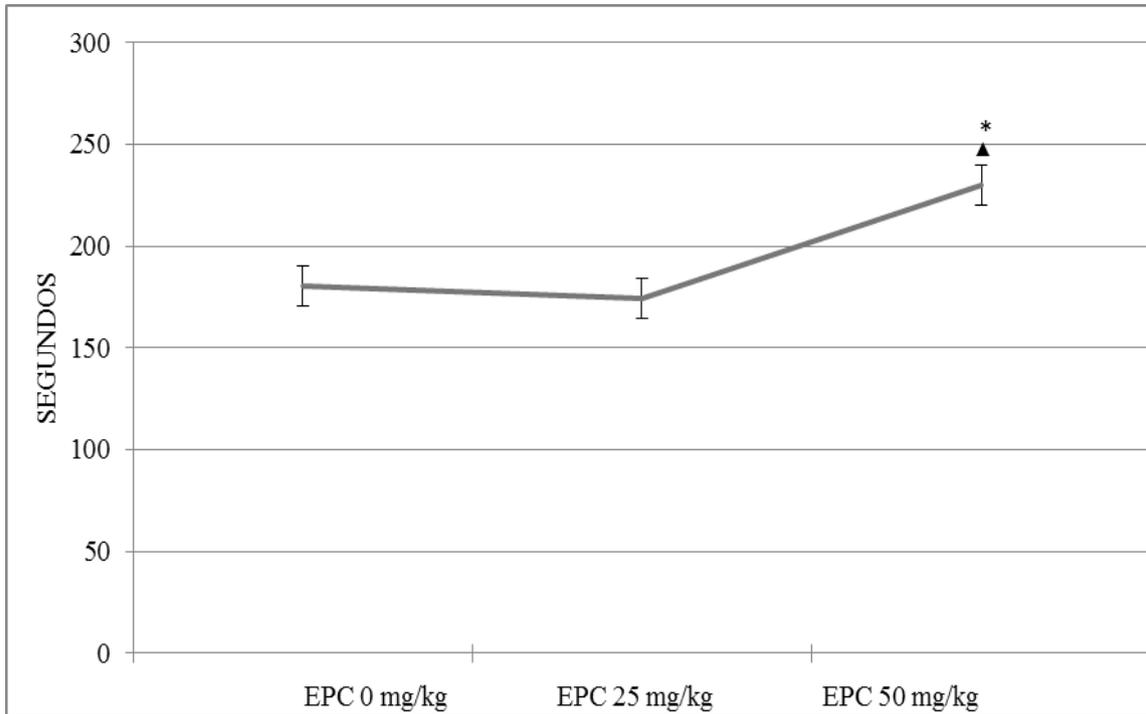
Tabla 2.3.5.2 Comparaciones de la Latencia de escape en el aprendizaje reversivo en el laberinto de Barnes

	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	9.80	2,132	0.000	0-25 mg/kg	1.000
				0-50 mg/kg	0.001
				25-50 mg/kg	0.000
SEXO	0.79	1,132	0.376		
EPC x SEXO	1.09	2,132	0.337		

Las comparaciones post hoc indicaron que el grupo de EPC 50mg/kg/día tuvo significativamente mayor latencia de escape que el grupo control ($p= 0.001$) y que el grupo de EPC 25mg/kg/día ($p= 0.000$); no se encontraron diferencias entre el grupo control y el de EPC 25mg/kg/día (ver figura 2.3.5.2.1).

No se observó efecto de la variable sexo, ni interacción entre EPC y sexo.

Figura 2.3.5.2.1 Media \pm ESM de la latencia de escape en el aprendizaje reversivo en el laberinto de Barnes.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\Delta$ comparación con EPC 25mg/kg/día

Haciendo un análisis de tendencias se encontró que la relación entre dosis de EPC y la latencia de escape tiende a ser lineal con un nivel de significación de ($p = 0.000$) de donde se observa que la tendencia del efecto es a aparecer con dosis altas de cocaína, como se puede apreciar en la anterior figura en la tabla 2.3.5.2.2.

Tabla 2.3.5.2.2 Comparación polinómica de la latencia de escape.

Contrast Results (K Matrix)			
Contraste polinómico	GRUPO_NUM ^a	Lineal	cuadrática
Estimación del contraste		35.03	25.13
Valor hipotetizado		0	0
Diferencia (Estimado - Hipotetizado)		35.03	25.13
Error típ.		9.735	9.735
Sig		0.000	0.011
Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	Límite inferior	15.77	5.87
	Límite superior	54.29	44.39

Se describe en la tabla 2.3.5.2.3 la media y error estándar de la latencia de escape en el aprendizaje reversivo.

Tabla 2.3.5.2.3 Media \pm ESM de la Latencia de Escape en el aprendizaje reversivo en el laberinto de Barnes.

	COCAÍNA 0 mg/kg	COCAÍNA 25mg/kg	COCAÍNA 50mg/kg
	M \pm ESM	M \pm ESM	M \pm ESM
HEMBRAS	164.41 \pm 14.42	178.60 \pm 15.17	226.50 \pm 9.71
MACHOS	196.23 \pm 15.68	170.02 \pm 16.32	233.23 \pm 9.65
TOTAL	180.32 \pm 10.79	174.31 \pm 11.03	229.86 \pm 6.78

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

2.3.5.3 Locomoción

Se presenta en la tabla 2.3.5.3 el resumen de las comparaciones de la locomoción entre los grupos.

Tabla 2.3.5.3 Comparaciones de la Locomoción total en el aprendizaje reversivo.

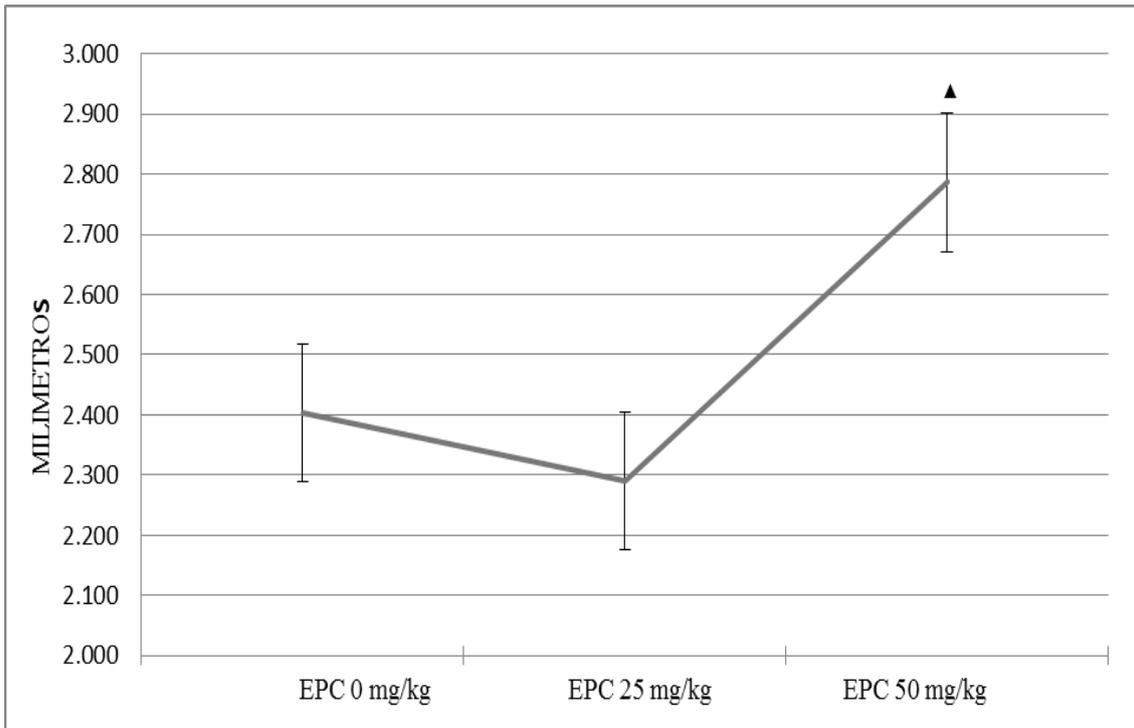
	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	5.15	2,132	0.007	EPC 0-25 mg/kg	1.000
				EPC 0-50 mg/kg	0.058
				EPC 25-50 mg/kg	0.008
SEXO	0.12	1,132	0.723		
EPC x SEXO	1.98	2,132	0.141		

La exposición prenatal a cocaína modificó de forma significativa la locomoción en el laberinto [$F(2,132) = 5.15$; $p = 0.007$] sin diferencias entre las hembras y los machos ya que no se encontró interacción entre el EPC y el sexo.

El efecto de EPC se observó en relación a la dosis, ya que el grupo de EPC (50 mg/kg/día) mostró más locomoción que el grupo tratado con dosis bajas (tabla 2.3.5.3 y

figura 2.3.5.3.1). Sin existir diferencias significativas de locomoción entre el grupo control y el de EPC 25 mg/kg/día.

Figura 2.3.5.3.1 Locomoción en el aprendizaje reversivo evaluado en el laberinto de Barnes.



Nota: p<0.05* comparación con grupo control; p<0.05^ comparación con EPC 25mg/kg/día

Por medio del análisis de tendencias se encontró una tendencia lineal significativa (p= 0.019) a la dosis alta de cocaína.

Tabla 2.3.5.3.2 Contraste polinómico de la Locomoción Total en el Aprendizaje Reversivo

Contrast Results (K Matrix)		
Contraste polinómico	Lineal	Cuadrática
Estimación del contraste	271.337	247.891
Valor hipotetizado	0	0
Diferencia (Estimado - Hipotetizado)	271.337	247.891
Error típ.	114.484	114.484
Sig	0.019	0.032
Intervalo de confianza al 95	44.877	21.431
% para la diferencia	497.797	474.351

Se presentan en la tabla 2.3.5.3.3 los datos descriptivos de la locomoción total en el aprendizaje reversivo

Tabla 2.3.5.3.3 Media \pm ESM de la locomoción total en el aprendizaje reversivo

	COCAÍNA 0 mg/kg M \pm ESM		COCAÍNA 25mg/kg M \pm ESM		COCAÍNA 50mg/kg M \pm ESM	
Hembras	77.15	\pm 4.50	117.41	\pm 5.97	148.95	\pm 6.99
Machos	80.54	\pm 4.79	111.86	\pm 6.48	128.52	\pm 8.19
Total	78.84	\pm 3.26	114.64	\pm 4.37	138.73	\pm 5.54

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

2.3.5.4 Velocidad

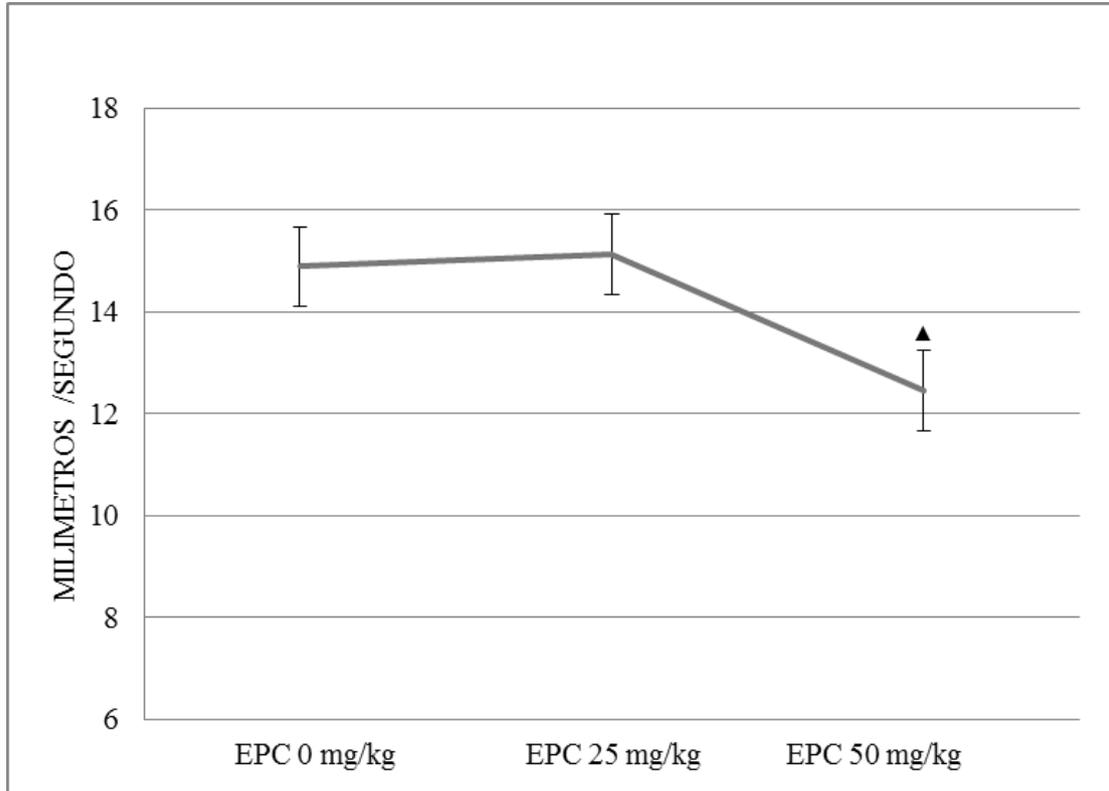
Los resultados de las comparaciones de la velocidad en el aprendizaje reversivo, entre los grupos se presentan de forma resumida en la tabla 2.3.5.4.

Tabla 2.3.5.4. Comparaciones de la Velocidad en el Aprendizaje Reversivo

	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	3.56	2,132	0.031	EPC 0-25 mg/kg	0.973
				EPC 0-50 mg/kg	0.076
				EPC 25-50 mg/kg	0.045
SEXO	0.12	1,132	0.724		
EPC x SEXO	2.39	2,132	0.095		

Se encontraron efectos del EPC en la velocidad [$F(2,132)= 3.56$; $p= 0.031$] los sujetos con EPC 50 mg/kg/día exhibieron una significativa menor velocidad ($p= 0.045$) en comparación al grupo tratado con la menor dosis. Sin encontrarse diferencias con el grupo control.

Figura 2.3.5.4.1 Media \pm SEM de la velocidad en el aprendizaje reversivo evaluado en el laberinto de Barnes.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\Delta$ comparación con EPC 25mg/kg/día

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas de la velocidad entre las hembras y los machos, ni tampoco se encontró interacción ente EPC y sexo.

Tabla 2.3.5.4.1 Media \pm ESM de la Velocidad en el Aprendizaje Reversivo

	COCAÍNA 0 mg/kg		COCAÍNA 25mg/kg		COCAÍNA 50mg/kg	
	M \pm ESM		M \pm ESM		M \pm ESM	
HEMBRAS	15.99	\pm 1.21	13.92	\pm 1.09	13.03	\pm 1.01
MACHOS	13.78	\pm 0.98	16.34	\pm 1.19	11.85	\pm 1.16
TOTAL	14.89	\pm 0.79	15.13	\pm 0.82	12.44	\pm 0.77

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

2.3.5.5 Errores y Excretas

Como se puede observar en la tabla 2.3.5.5 la exposición prenatal a cocaína no causó diferencias significativas en ninguna de estas dos variables.

Tabla 2.3.5.5 Comparaciones de los Errores y de las excretas en el aprendizaje reversivo del laberinto de Barnes

	ERRORES			EXCRETAS	
	F	Sig	gl	F	Sig
EPC	0.257	0.774	2,132	0.814	0.445
SEXO	1.212	0.273	1,132	6.842	0.010
EPC x SEXO	0.107	0.899	2,132	1.399	0.250

En las excretas se encontraron diferencias significativas entre los sexos [F(1,132)= 6.842; p= 0.010] los machos presentaron más excretas que las hembras.

En la tabla 2.3.5.5.1 se presentan los datos descriptivos de las excretas y los errores en el aprendizaje reversivo observado en el laberinto de Barnes.

Tabla 2.3.5.5.1 M ± ESM de los Errores y Excretas en el aprendizaje reversivo del laberinto de Barnes

		ERRORES		EXCRETAS	
		M ± ESM	M ± ESM	M ± ESM	M ± ESM
COCAÍNA 0 mg/kg	HEMBRAS	19.02 ± 1.33	0.21 ± 0.07		
	MACHOS	19.93 ± 1.43	0.50 ± 0.09		
	TOTAL	19.47 ± 0.7	0.35 ± 0.06		
COCAÍNA 25mg/kg	HEMBRAS	18.86 ± 1.53	0.23 ± 0.08		
	MACHOS	19.76 ± 1.57	0.26 ± 0.10		
	TOTAL	19.31 ± 1.09	0.25 ± 0.06		
COCAÍNA 50mg/kg	HEMBRAS	17.50 ± 0.97	0.19 ± 0.10		
	MACHOS	19.54 ± 1.63	0.52 ± 0.14		
	TOTAL	18.52 ± 0.95	0.35 ± 0.09		

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

2.3.5.6. Locomoción Cuadrante A

En esta prueba de aprendizaje reversivo, la locomoción cuadrante A se refiere a la que se realiza en el cuadrante donde estaba ubicado el agujero con la caja de escape, en el aprendizaje inicial, que para el aprendizaje reversivo se cambió al cuadrante opuesto.

Se observó efecto de la EPC en la locomoción en el cuadrante A [$F(2,132)=46.02$; $p= 0.000$] de forma que la exposición prenatal a 25 mg/kg/día de cocaína incrementó significativamente la locomoción respecto al control ($p= 0.000$) y este incremento fue significativamente superior en el grupo de 50 mg/kg/día ($p= 0.001$) (tabla 2.3.5.6.1 y figura 2.3.5.6.1) o sea fue dosis-dependiente.

Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en la locomoción en el cuadrante A entre los ratones hembras y los machos, como tampoco en las interacciones con EPC.

Tabla 2.3.5.6.1 Comparaciones de la Locomoción cuadrante A en el aprendizaje reversivo.

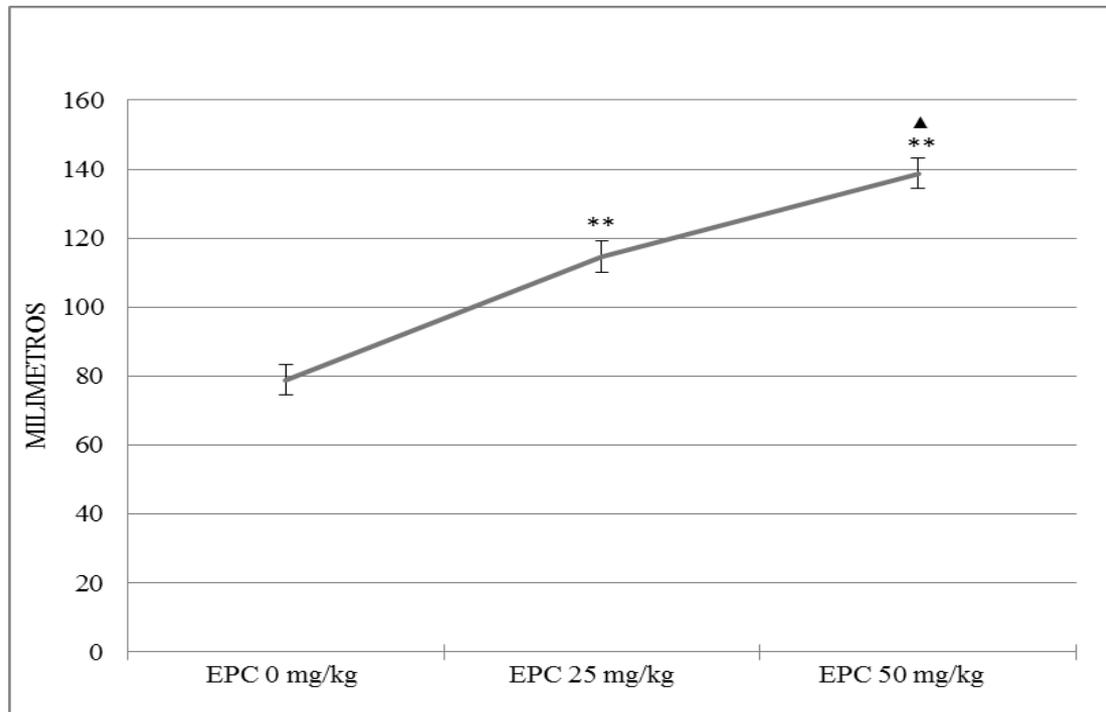
	F	gl	Sig	Post hoc	Sig
EPC	46.02	2,132	0.000	EPC 0-25 mg/kg	0.000
				EPC 0-50 mg/kg	0.000
				EPC 25-50 mg/kg	0.001
SEXO	2.15	1,132	0.145		
EPC x SEXO	1.83	2,132	0.164		

Contrastamos el ajuste a una tendencia lineal o cuadrática de la relación dosis-efecto y los análisis mostraron una tendencia significativa al incremento lineal con la dosis ($p= 0.000$), lo que quiere decir que a mayor dosis mayor locomoción en el cuadrante A.

Tabla 2.3.5.6.2. Contraste polinómico de la Locomoción en el cuadrante A del aprendizaje reversivo

Contrast Results (K Matrix)		
Contraste polinómico GRUPO_NUM ^a	Lineal	Cuadrático
Estimación del contraste	42.350	-4.775
Valor hipotetizado	0	0
Diferencia (Estimado - Hipotetizado)	42.350	-4.775
Error típ.	4.442	4.442
Sig	0.000	.284
Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	-13.562 4.012	-13.562 4.012

Figura 2.3.5.6.1 Locomoción cuadrante A en el aprendizaje reversivo evaluado en el laberinto de Barnes.



Nota: $p < 0.001^{**}$ comparación con grupo control; $p < 0.05^{\blacktriangle}$ comparación con EPC 25mg/kg/día

Como el EPC tuvo efectos significativos sobre la locomoción total en el laberinto de Barnes (ver tabla 2.3.5.6.2 y figura 2.3.5.6.2) decidimos estudiar la posibilidad de que el incremento dependiente de la dosis de la locomoción en el cuadrante A fuera resultado del incremento de actividad locomotora en todo el laberinto.

Se usó análisis correlacional con la prueba de Pearson, para verificar las posibles relaciones entre la locomoción total (en todo el laberinto), con la locomoción específica en el cuadrante A.

Como se puede apreciar en la tabla 2.3.5.6.3 la locomoción en el cuadrante A no se correlaciona con la locomoción total en el laberinto de Barnes.

Tabla 2.3.5.6.3. Matriz de correlación de Pearson, r y significación entre la locomoción y la locomoción del cuadrante A en las dos observaciones realizadas a la 5ª y 7ª semana de edad.

Índice	Correlacionado con Locomoción cuadrante A1	Correlacionado con Locomoción cuadrante A2
Locomoción Total 5ª semana	$r_{xy} = 0.127$ $p = 0.137$	$r_{xy} = 0.086$ $p = 0.316$
Locomoción Total 7ª semana	$r_{xy} = -0.028$ $p = 0.744$	$r_{xy} = 0.111$ $p = 0.196$

n=138

Se encontró que la locomoción en la 5ª semana no se correlacionaba con la locomoción en el cuadrante A₁ en la misma semana [$r_{xy} = 0.127$; $p = 0.137$, $n = 138$] y tampoco con la Locomoción en el cuadrante A en la 7ª semana 2 [$r_{xy} = 0.080$; $p = 0.316$, $n = 138$]; de igual forma con la locomoción en la 7ª semana y el cuadrante A1 [$r_{xy} = -0.028$; $p = 0.744$, $n = 138$]; y con la locomoción en el cuadrante A₂ realizado en la 7ª semana de edad [$r_{xy} = 0.111$; $p = 0.196$, $n = 138$].

Como análisis adicional confirmatorio de estos últimos resultados realizamos un ANCOVA con variables independientes EPC y sexo, variable dependiente locomoción en el cuadrante A y covariable locomoción total en el laberinto. Con el fin de determinar si existía incremento dependiente de la dosis de la actividad locomotora en el cuadrante A, congelando el efecto de la actividad motora general en el laberinto.

Inicialmente se presentan los resultados del ANOVA en la tabla 2.3.5.6.4 y seguidamente los resultados del ANCOVA en la tabla 2.3.5.6.5.

Tabla 2.3.5.6.4. ANOVA de la Locomoción en el cuadrante A.

	F	gl	Sig
EPC	2.183	2, 132	0.117
SEXO	5.344	1, 132	0.022
EPC x SEXO	2.672	2, 132	0.073

Tabla 2.3.5.6.5. Tabla de ANCOVA con las pruebas de los efectos intersujetos, de la locomoción en el Cuadrante A, con la Locomoción Total como covariable.

Pruebas de los efectos inter-sujetos						
Variable dependiente: LOC_ATOT						
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig	Eta al cuadrado
Modelo corregido	88869.26	6	14811.54	16.19	0.000	0.426
Intersección	147853.45	1	147853.45	161.70	0.000	0.552
LOCO_TOT	32.44	1	32.447	0.03	0.851	0.000
EPC	81492.71	2	40746.360	44.56	0.000	0.405
SEXO	1938.23	1	1938.233	2.120	0.148	0.016
EPC x SEXO	3356.19	2	1678.096	1.83	0.164	0.027
Error	119778.85	131	914.342			

De acuerdo a los resultados, la locomoción en el cuadrante A no estaba relacionada con la locomoción total, como se observa en la tabla anterior, ya que por medio del ANCOVA se siguen encontrando diferencias significativas entre los grupos de EPC [$F(2,131)= 44,56$; $p= 0.000$] a pesar de haber controlado el efecto de la locomoción total. Adicionalmente, por medio del ANCOVA se encontró que la media corregida de locomoción en el cuadrante A por haber controlado el efecto de la actividad locomotora general, apenas sufre variación con respecto a las puntuaciones originales (tabla 2.3.5.6.6).

Tabla 2.3.5.6.6 Media observada y corregida por el ANCOVA de la locomoción cuadrante A total

	MEDIA OBSERVADA	MEDIA CORREGIDA
EPC 0 mg/kg	78.84	78.84
EPC 25 mg/kg	114.64	114.64
EPC 50 mg/kg	138.73	138.73

Se presentan los datos descriptivos de la locomoción en el cuadrante A, en la tabla 2.3.5.6.7

Tabla 2.3.5.6.7 Media \pm ESM de la locomoción en el cuadrante A evaluado en el laberinto de Barnes.

	COCAÍNA 0 mg/kg M \pm ESM	COCAÍNA 25 mg/kg M \pm ESM	COCAÍNA 50 mg/kg M \pm ESM
Hembras	77.15 \pm 4.50	117.41 \pm 5.97	148.95 \pm 6.99
Machos	80.54 \pm 4.79	111.86 \pm 6.48	128.21 \pm 8.19
Total	78.84 \pm 3.26	114.64 \pm 4.37	138.73 \pm 5.5

Nota: M = media; ESM = error estándar de la media

2.3.6. Consumo de cocaína, test de la elección libre de dos botellas

Como se trata de estudiar la evolución de la preferencia en el consumo de agua frente al de cocaína, durante catorce días (14) se estableció como índice de consumo la proporción de cocaína de acuerdo a la siguiente formula.

$$\text{Proporción de Cocaína} = \frac{\text{Consumo de cocaína}}{\text{Consumo de agua}}$$

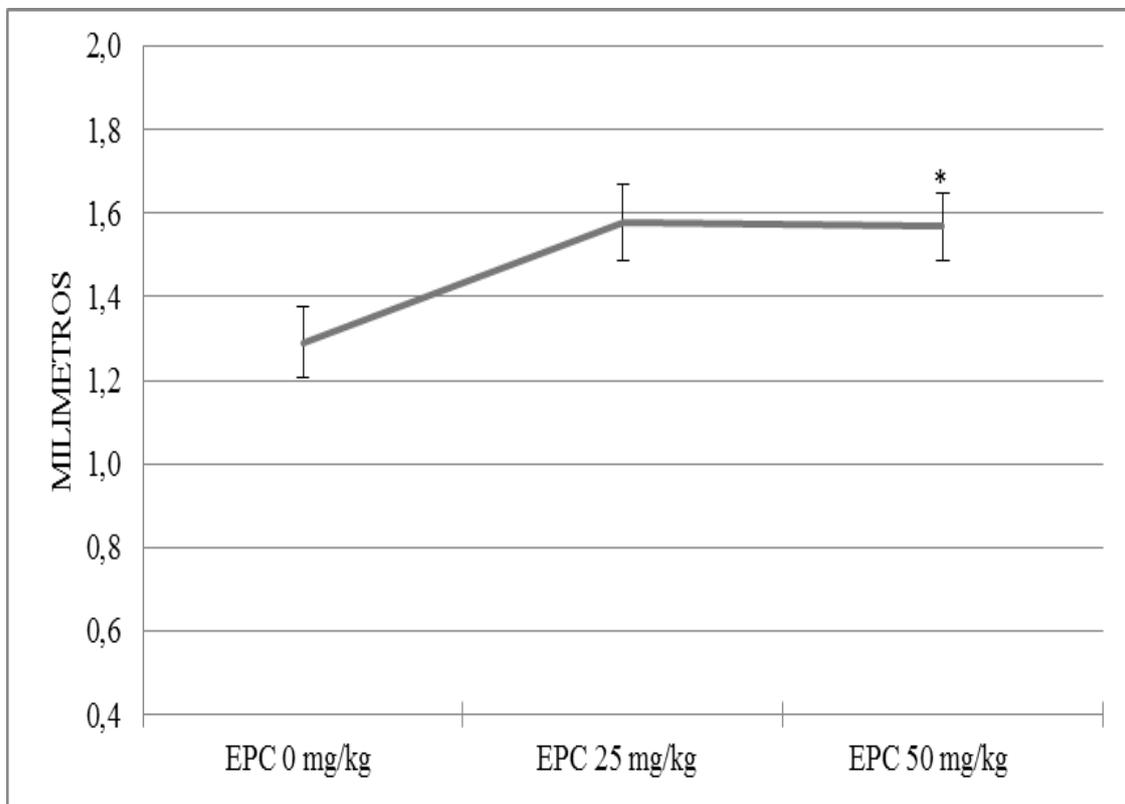
Esta proporción se analizó por medio del ANOVA de medidas repetidas que correspondía a 3 x 2 x 14; 3 (EPC 0, 25 y 50mg/kg/día), 2 (hembras y machos) 14 (días sucesivos de observación del autoconsumo). Los resultados se resumen en la tabla 2.3.6.

Tabla 2.3.6. Proporción de cocaína en los 14 días observados

	F	gl	Sig		
EPC	3.75	2,150	0.026	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.065
				EPC 0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.050
				EPC 25mg/kg vs 50 mg/kg	1.000
SEXO	1.63	1,150	0.203		
DIAS	7.80	13,1950	0.000		
EPC x DIAS	3.89	26,1950	0.000		
EPC x SEXO	5.18	2,150	0.007		
DIAS x SEXO	2.59	13,1950	0.027		

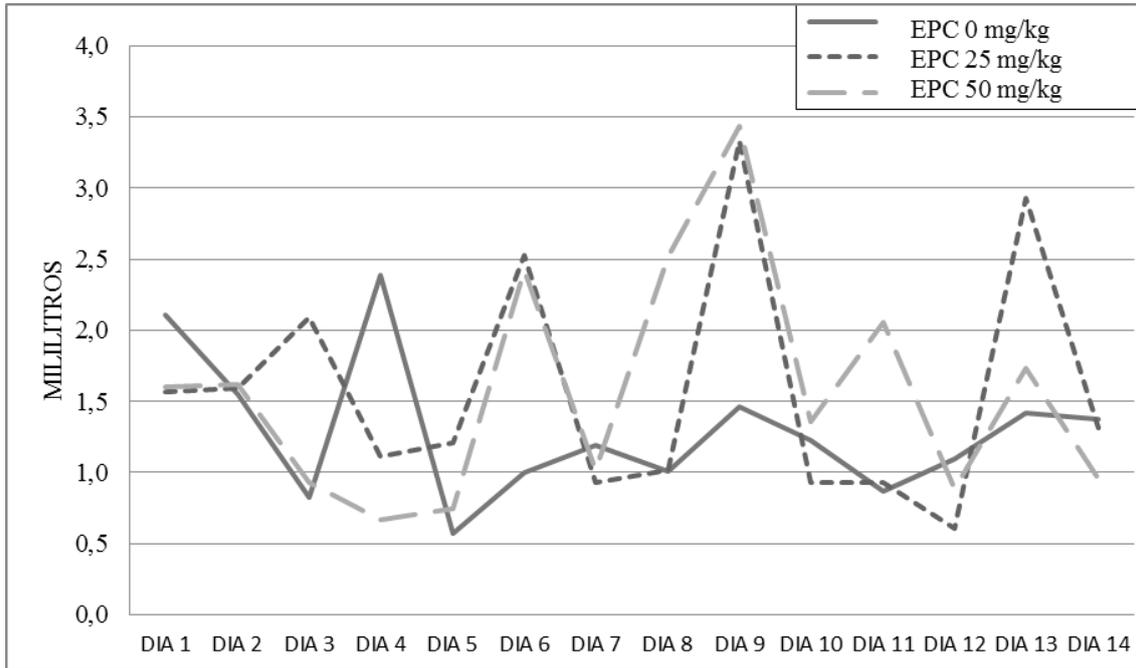
Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de EPC [$F(2,150)= 3.75$; $p= 0.026$]; el grupo de EPC 50mg/kg/día consumió la mayor proporción de cocaína en comparación al control ($p= 0.050$) y el EPC tratado con 25mg/kg/día consumió más que el control aunque esta proporción no alcanzó a ser significativa.

Figura 2.3.6.1. Proporción de cocaína consumida por los diferentes grupos.



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control.

Figura 2.3.6.2 Proporción de cocaína consumida por los diferentes grupos del estudio durante los 14 días consecutivos



Nota: $p < 0.05^*$ comparación con grupo control; $p < 0.05^\Delta$ comparación con EPC 25mg/kg/día

En la gráfica anterior se presenta la evolución de la proporción de cocaína a lo largo de los 14 días consecutivos, en cada uno de los grupos.

También se encontraron significativas las interacciones EPC x días [$F(26,1950) = 3.89$; $p = 0.000$]; EPC y sexo [$F(2,150) = 5.18$; $p = 0.027$] y EPC y días y sexo [$F(26,1950) = 5.49$; $p = 0.000$] por lo que se decidió analizar el consumo de machos y hembras por separado, como se presenta en la tabla 2.3.6.1.

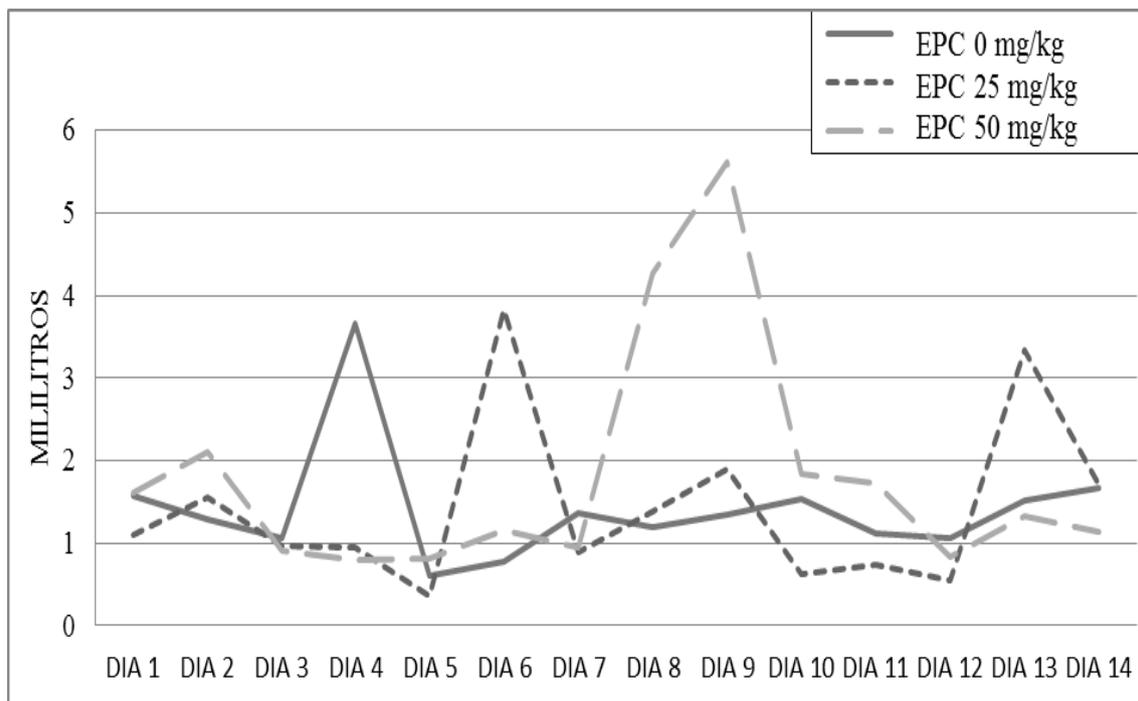
Tabla 2.3.6.1 Comparaciones de consumo en las hembras y los machos.

FACTORES E INTERACCIONES	HEMBRAS			MACHOS		
	F	gl	Sig	F	gl	Sig
EPC	2.44	2	0.093	14.74	2	0.000
				EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg		0.000
				EPC 0 mg/kg vs 50 mg/kg		0.255
				EPC 25mg/kg vs 50 mg/kg		0.002
DIAS	4.45	13	0.000	7.46	13	0.000
EPC x DIAS	4.62	26	0.000	5.55	26	0.001

Como se observa en los anteriores resultados, en las hembras no se encontraron diferencias de consumo entre los grupos de EPC. Se encontró entre los días de observación [$F(13,1027)= 4.45$; $p= 0.000$] y la interacción EPC y días [$F(26,1027)= 4.62$; $p= 0.000$].

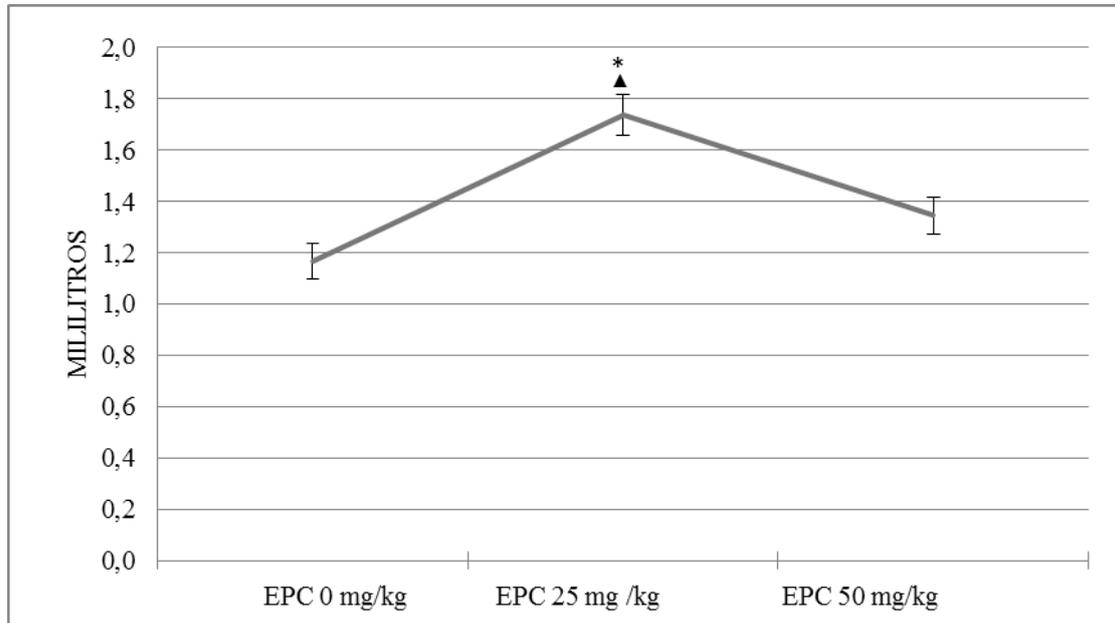
La interacción se representa en la figura 2.3.6.3 y se observa mucha variabilidad en el consumo diario de las hembras, lo que impide establecer claramente las diferencias de cada uno de los grupos del presente estudio.

Figura 2.3.6.3. Proporción de cocaína consumida por las hembras de los grupos en los 14 días.



Entre los machos se encontraron diferencias de consumo de cocaína [$F(2,1027)= 14.74$; $p= 0.000$]. El EPC 25mg/kg/día consumió más ($p= 0.000$) que el grupo control y que el EPC 50mg/kg/día ($p= 0.002$), sin diferencias entre estos dos últimos grupos.

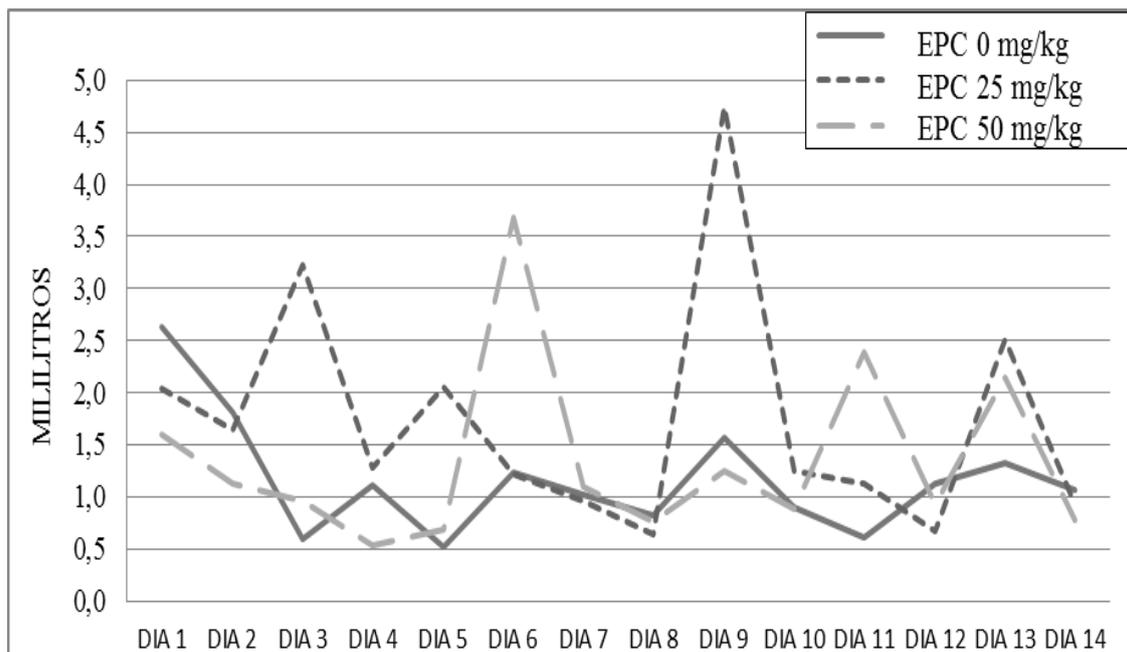
Figura 2.3.6.4 Proporción de consumo de cocaína por los machos de los diferentes grupos.



Nota: $p < 0,05^*$ comparación con grupo control; $p < 0,05^\blacktriangle$ comparación con EPC 25mg/kg/día

Se encontraron diferencias en el consumo de cocaína entre los días [$F(13,1027) = 7,46$; $p = 0,000$] y en la interacción EPC y días [$F(26,1027) = 5,55$; $p = 0,001$].

Figura 2.3.6.5. Proporción de cocaína consumido por los machos de los diferentes EPCs durante los 14 días consecutivos



Pero la elevada oscilación (dientes de sierra) de las puntuaciones día a día y entre EPCs, en las hembras y en los machos resultó confusa, e impidió apreciar claramente los efectos del tratamiento prenatal en la proporción del consumo de cocaína, por lo que decidimos realizar análisis agrupando los días de registros.

Establecimos como preferencia inicial (línea base) la media del consumo en los 4 primeros días (que se pueden clasificar como la fase de adquisición).

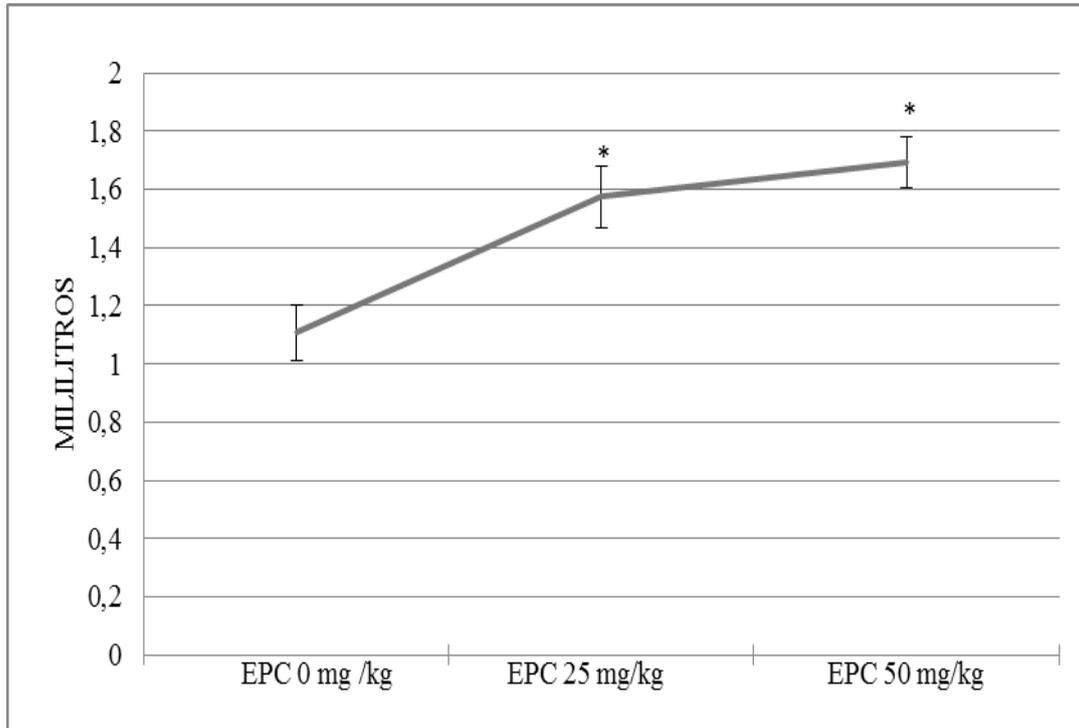
Igualmente se calculó la media de preferencia de consumo de los días 5 al 14, como medida de preferencia de consumo, tras experiencia a los efectos de la cocaína (tabla 2.3.6.2).

Tabla 2.3.6.2. Comparaciones entre la línea base, 4 días iniciales y las observaciones de los días 5 al 14.

FACTORES E INTERACCIONES	F	gl	Sig
EPC	0.85	2	0.429
SEXO	0.31	1	0.574
DIAS (4 iniciales y 5-14)	0.29	1	0.589
EPC x DIAS	8.24	2	0.000
EPC x SEXO	6.14	2	0.003
DIAS x SEXO	2.26	1	0.134

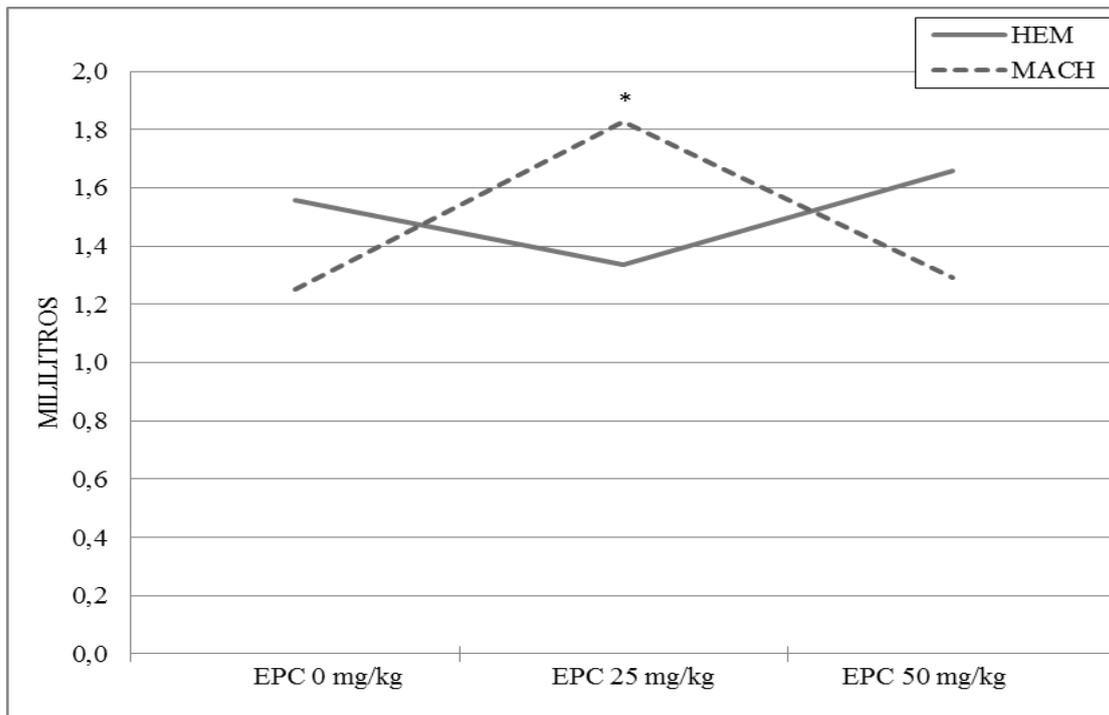
El ANOVA de medidas repetidas (EPC y días iniciales vs días 5-14) mostró diferencias significativas en la interacción (EPC y días y EPC y sexo).

Figura 2.3.6.6 Proporción de consumo de cocaína en los diferentes días por los grupos.



Nota: $p < 0.05$ * comparación con grupo control.

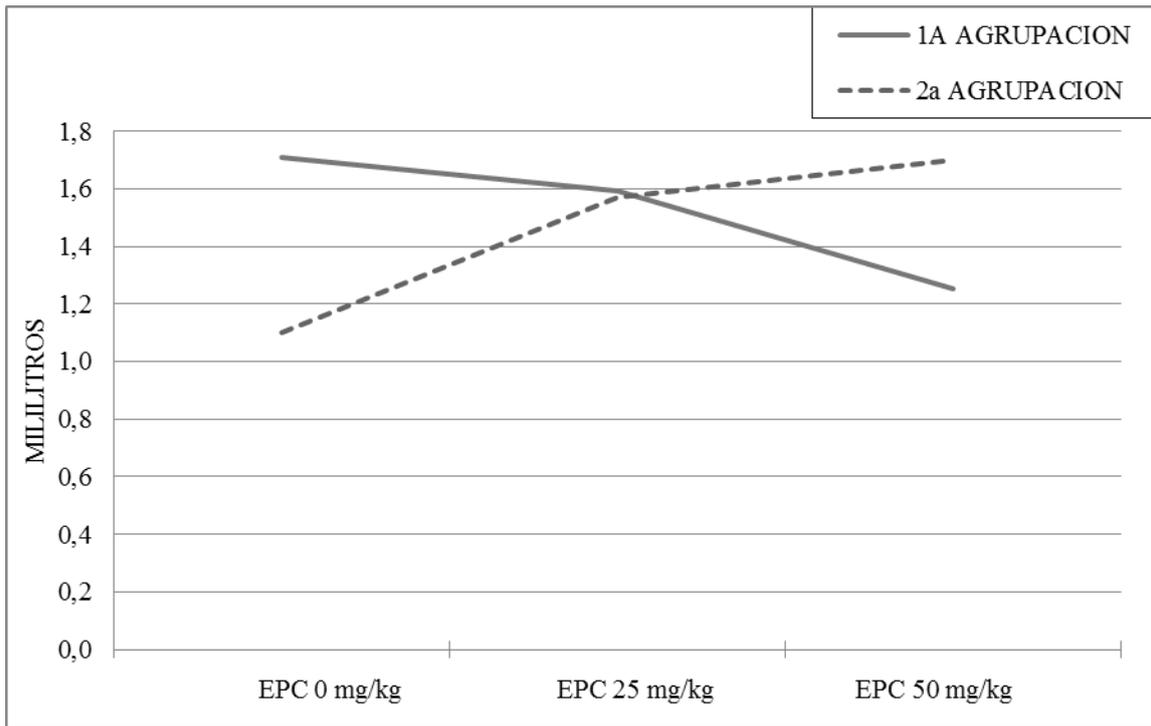
Figura 2.3.6.7 Proporción de cocaína consumida por las hembras y los machos de los grupos.



Nota: $p < 0.05$ * comparación con grupo control.

Sin embargo, nuevamente los resultados no fueron muy claros. Posiblemente porque las diferencias con la que parten los EPC parecen ser de la misma intensidad que la interacción significativa entre días y EPC, como se observa en la figura 2.3.6.3

Figura 2.3.6.8 Proporción de cocaína consumido grupo y agrupaciones, la primera agrupación es de los días 1-4 y la segunda 5-14



Por este motivo realizamos un ANCOVA con la covariable preferencia de consumo en los 4 días iniciales y como la variable dependiente, la media de consumo en los días 5-14 para neutralizar las diferencias iniciales en cuanto a la preferencia del consumo y quedarnos con los posibles efectos consecuencia de la experiencia en el consumo de cocaína (variables independientes EPC y sexo) ver tabla 2.3.6.3 del ANOVA y la tabla 2.3.6.4 del ANCOVA.

Tabla 2.3.6.3. Resultados de las comparaciones de autoconsumo por medio del ANOVA

Pruebas de los efectos inter-sujetos						
Medida: proporcion_coca Variable transformada: Promedio						
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig	Eta al cuadrado parcial
Intersección	707.870	1	707.870	774.855	0.000	0.830
EPC	1.554	2	0.777	0.851	0.429	0.011
SEXO	0.290	1	0.290	0.318	0.574	0.002
EPC x SEXO	11.224	2	5.612	6.143	0.003	0.072
Error	145.255	159	0.914			

Tabla 2.3.6.4. Resultados de las comparaciones de autoconsumo por medio del ANCOVA, donde la covariable fue la media de los días 1-4.

Pruebas de los efectos inter-sujetos						
Variable dependiente: mediapropor 5_14						
Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	18.478 ^a	6	3.080	6.175	0.000	0.190
Intersección	140.199	1	140.199	281.102	0.000	0.640
mediapropor1_4	.318	1	0.318	0.638	0.425	0.004
EPC	10.796	2	5.398	10.823	0.000	0.120
sexo	2.040	1	2.040	4.090	0.045	0.025
EPC x SEXO	2.625	2	1.312	2.632	0.075	0.032
Error	78.802	158	0.499			

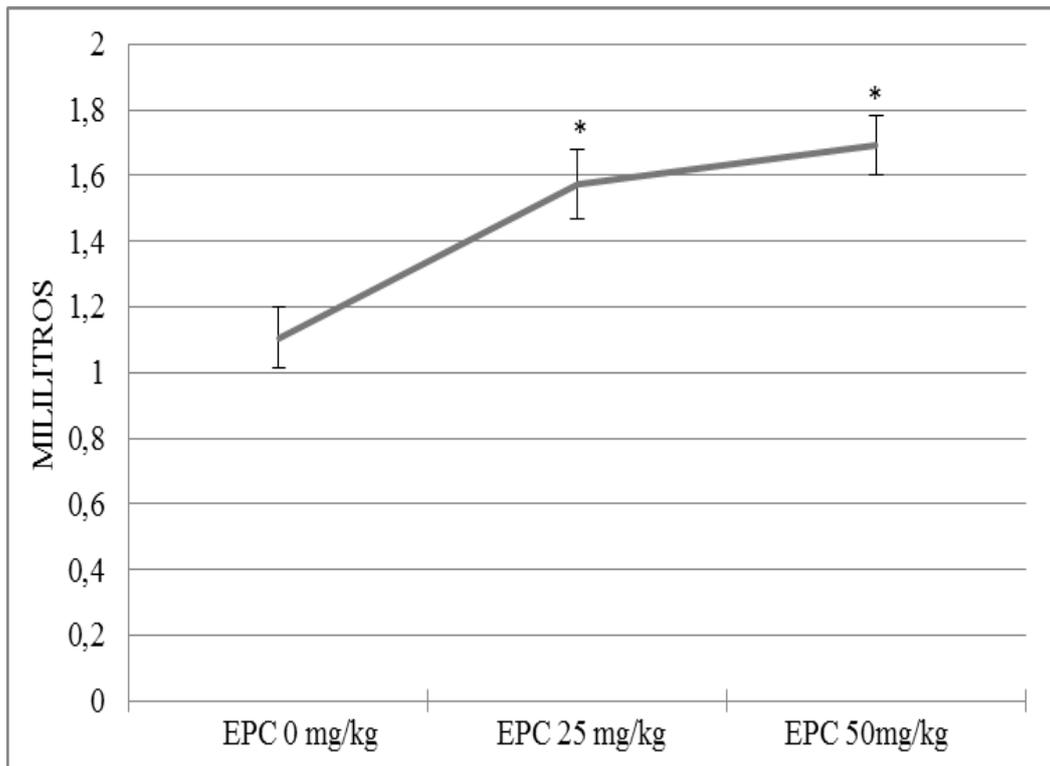
Tabla 2.3.6.5 Resultados post hoc de las diferencias entre los grupos de EPC

Post hoc	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg	0.004
	EPC 0 mg/kg vs 50 mg/kg	0.000
	EPC 25mg/kg vs 50 mg/kg	1.000

El ANCOVA mostró que los EPCs se diferencian significativamente en su preferencia de consumo de cocaína en los días 5-14 [$F(2,158)= 10.82$; $p= 0.000$]. Resultando significativamente superior el consumo los días 5-14 en los dos EPCs

tratados prenatalmente con cocaína 25mg/kg ($p= 0.004$) y 50mg/kg ($p= 0.000$) respecto al control. No se encontraron diferencias entre estos dos EPCs, aunque el consumo de ellos muestra una tendencia a ser dosis-relacionados.

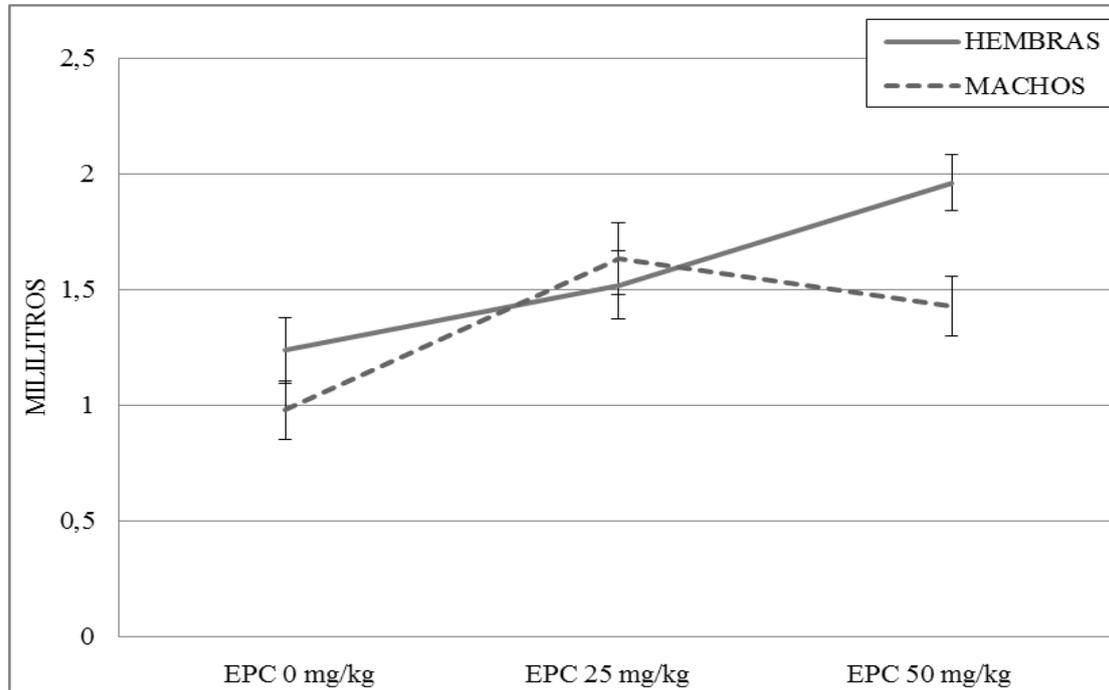
Figura 2.3.6.9 Preferencia de consumo de cocaína en los tres EPCs con la agrupación de la línea base y los días 1-14.



Nota: $p<0.05^*$ comparación con grupo control.

Si bien se observó efecto significativo en la variable sexo, éste no alcanzó la significación en su interacción con la EPC, por lo que no se profundizó en el análisis de esta variable, aunque en la gráfica se advierte un consumo similar. Pero en la dosis de 50 mg/kg/día es mayor el consumo de las hembras en comparación a los machos.

Figura 2.3.6.10 Preferencia de consumo de cocaína en los tres EPCs con la agrupación de la línea base y los días 1-14.



El análisis de tendencia lineal resultó significativo, indicando una relación dosis consumo ($p= 0.000$). Y el incremento en la tendencia a su consumo como consecuencia de la experiencia en dicho consumo.

Tabla 2.3.6.6. Se presenta el contraste polinómico de la Media Proporción 5-14

Contrast Results (K Matrix)		
Contraste polinómico EPC_num ^a	Lineal	Cuadrática
Estimación del contraste	0.414	-0.143
Valor hipotetizado	0	0
Diferencia (Estimado - Hipotetizado)	0.414	-0.143
Error típ.	0.093	0.102
Sig	0.000	0.162
Intervalo de confianza al 95	Límite inferior	-0.143
% para la diferencia	Límite superior	0.597

2.4 Discusión

2.4.1 Conducta Emocional

Para evaluar los efectos de la administración prenatal de cocaína en la conducta emocional utilizamos dos modelos secuenciados, el tablero de agujeros y el laberinto en cruz. Estos nos arrojan diferentes índices conductuales que nos son útiles para obtener una amplia perspectiva del impacto de la cocaína prenatal en la conducta emocional-ansiedad. Estos modelos se basan en que la mayor exploración, la búsqueda de novedad y activación en áreas abiertas e iluminadas se relaciona inversamente con la ansiedad y con la mayor capacidad de tomar riesgo (Bailey y Crawley, 2009; Laarakker, Ohl y van Lith, 2008; Mechan et al., 2002).

2.4.1.1. Tablero de agujeros

Por medio de este instrumento encontramos efectos diferentes dependiendo de la dosis. La exposición EPC 50mg/kg/día perturbó permanentemente la conducta emocional, los ratones expuestos a esta dosis fueron más ansiosos, menos exploradores con menor capacidad de tomar riesgo, porque presentaron mayor locomoción periférica exhibiendo mayor timotaxis o tendencia a permanecer cercanos a las paredes más que a aventurarse a explorar (Hansen-Trench y Barron, 2005), menores erguidas (o exploración vertical) y menor autoaseo (activación).

Estos efectos fueron consistentes en las dos evaluaciones realizadas en la adolescencia (5 semanas de edad) y en la adultez temprana (7 semanas de edad), por lo

que se observa que esta dosis afectó permanentemente la conducta emocional. Y estos prejuicios fueron más intensos en las hembras, ellas presentaron menos erguidas, menos autoaseo y mayor locomoción periférica que los machos tratados con la misma dosis.

Adicionalmente las hembras presentaron mayor frecuencia de entradas a los agujeros, lo que en este caso no es un índice de exploración, porque no se acompaña de mayor tiempo en los agujeros. Más bien podría reflejar hiperactividad e impulsividad, por la deambulación por las áreas abiertas, lo que representa conductas de alto riesgo. Similar al estudio de Sobrian, Marr y Ressler (2003), que con EPC 40mg/kg/día encontraron que las ratas fueron más impulsivas al incrementar la locomoción por las áreas abiertas e iluminadas.

La EPC 25mg/kg/día produjo ansiólisis y estos efectos también son persistentes en las dos edades evaluadas. Estos sujetos mostraron más erguidas, también realizaron menor locomoción periférica y permanecieron mayor tiempo en los agujeros. Nuevamente en las hembras estos efectos fueron más potentes, ya que exhibieron mayor exploración en los agujeros; estos están situados en el área central abierta e iluminada. Por lo que se podría decir que las hembras fueron más tranquilas, con mayor capacidad de tomar riesgo y búsqueda de novedad que los machos de la misma dosis.

Así se determina en el tablero de agujeros, que la EPC 50mg/kg/día perturba permanentemente la conducta emocional–ansiedad y las hembras fueron más vulnerables que los machos.

Y con la EPC 25mg/kg/día se encuentra ansiólisis y los efectos en las hembras fueron más potentes.

2.4.1.2 Conducta Emocional, laberinto en cruz

En el laberinto en cruz, los sujetos que se sometieron a EPC 50mg/kg/día se encontraron más ansiosos porque permanecieron mayor tiempo en los brazos cerrados y obtuvieron el menor porcentaje de tiempo en los brazos abiertos. Estos resultados fueron más fuertes en los machos comparados con las hembras en las mismas dosis.

En cuanto a la EPC 25mg/kg/día se encontró que los sujetos sometidos a este tratamiento tuvieron mayor porcentaje de tiempo en los brazos abiertos y menor tiempo en los brazos cerrados. Solo que los efectos que se observaron en el presente laberinto no fueron permanentes, porque algunos se encontraron en la adolescencia y luego desaparecieron. De lo que se deduce que la dosis menor causa ansiólisis y sobre todo en los machos, pero estos efectos únicamente se encuentran en la adolescencia.

Basados en la información obtenida en los dos modelos podemos concluir que la EPC altero la conducta emocional y de forma bifásica: así la EPC 50mg/kg/día lesionó permanentemente la conducta emocional ya que produjo sujetos ansiosos con mucho temor para explorar y con una baja capacidad de tomar riesgo. Estos efectos fueron más potentes en las hembras en el tablero de agujeros y más intensos en los machos en el laberinto en cruz. Este daño en la conducta emocional causado por el tratamiento prenatal fue congruente en ambos instrumentos, solo que el tablero de agujeros fue más sensible para detectar cambios en las hembras y el laberinto en cruz en los machos.

La EPC 25mg/kg/día produjo ansiólisis, resultados que permanecieron relativamente estables en las dos evaluaciones realizadas con el tablero de agujeros, porque la mayor exploración en los agujeros realizada por las hembras solo se encontró en la adolescencia y luego desapareció, lo que no sucedió en los machos. Porque en ellos estos efectos fueron permanentes. De tal manera que los resultados fueron similares en

los dos instrumentos, pero el laberinto en cruz fue más sensible para los machos, ya que fué en ellos donde se detectaron los efectos más intensos.

Los efectos de la EPC fueron consistentes en las evaluaciones realizadas en los dos instrumentos, solo que en el tablero de agujeros se vieron más lesionadas las hembras y en el laberinto en cruz los machos. Lo que podría estar indicando que EPC dañó selectivamente unos índices de conducta emocional-exploratoria en las hembras y otros en los machos. La investigación previa señala que existen diferencias en la respuesta al estrés entre hembras y machos, además aparece una respuesta diferencial dependiendo del test de ansiedad que se utilice; la suma de estos dos aspectos podría explicar estas diferencias encontradas en la respuesta de ansiedad entre hembras y machos (Laarakker, Ohl y van Lith, 2008; Lynch et al., 2002; Simpson, 2011).

El deterioro encontrado en la conducta emocional con la EPC 50mg/kg también se ha encontrado en los estudios de Salas-Ramírez et al. (2010) con EPC 30 y 40mg/kg. Se vió que el tratamiento prenatal con cocaína produjo alta ansiedad, menor tolerancia al estrés, hiperreactividad a los estímulos y trastornos de la sensibilidad al dolor (Huber, Darling, Park y Soliman, 2001). Aunque Sobrian, Marr y Ressler (2003) utilizando EPC 40mg/kg/día encontraron ansiólisis. Con una dosis mayor de EPC 60 mg/kg (Magalhães et al., 2005) encontraron alta reactividad al estrés, larga latencia para explorar y lenta habituación al ambiente, lo que refleja daños en la conducta emocional y en la cognición, por la lenta habituación.

En cuanto a la dosis de cocaína 25 mg/kg/día, la que se podría equiparar a otros estudios con una dosis cercana como 20mg/kg/día, que fue la utilizada por Sobrian, Marr y Ressler (2003), tuvo leves efectos ansiolíticos. Tampoco se encontró influencia de la EPC 40mg/kg aplicada durante todo el período de la gestación (G1-G20) en la conducta emocional-ansiedad observada en el laberinto en cruz (Overstreet et al., 2000).

Estos efectos ansiolíticos de la EPC, donde todos los índices de exploración se incrementaron, además del mayor tiempo en los brazos abiertos, Sobrian, Marr y Ressler (2003), las han interpretado como conductas impulsivas de alto riesgo. Basados en este planteamiento, podríamos decir que la EPC en las dos dosis evaluadas altera la conducta emocional, solo que los efectos son diferenciales en relación a la dosis. Ya que los sujetos tratados prenatalmente con la dosis mayor son ansiosos, temerosos y con baja capacidad de tomar riesgo, en cambio los tratados prenatalmente con la dosis menor son impulsivos y exhiben conductas de alto riesgo sin evaluar las consecuencias.

El estudiar los efectos de la EPC en la conducta emocional en diferentes edades es fundamental, ya que hay muchos efectos de la EPC que no se hacen evidentes en períodos neonatales, pero sí más tarde en diferentes etapas de la vida ya sea en la adolescencia, adultez temprana, inclusive en la vejez, es lo que se conoce como efectos letárgicos (Singer et al., 2004).

Adicionalmente, estos efectos se hacen más o menos visibles dependiendo de la tarea y el nivel de estrés que presente el modelo de ansiedad en que se evalúe. Por lo que el uso de estos dos modelos secuenciados es útil ya que además de evaluar niveles diferentes de estrés, también evalúan diferentes índices de la conducta emocional.

2.4.2 Actividad motora o habilidades de afrontamiento al estrés (depresión) en el Test de Suspensión de la cola.

El test de Suspensión de la cola produce un estrés inescapable que permite analizar las respuestas con las que el animal maneja el estrés durante 6 minutos, comparte las mismas características con el test de nado forzado, aunque ésta ofrece más ventajas que la de nado forzado (Cryan et al., 2005).

Mediante esta prueba se encontró que la EPC perturbó la actividad motora o las habilidades de afrontamiento al estrés, lo que se denomina “respuesta al estrés” y nuevamente estos efectos están relacionados con la dosis.

El grupo de EPC 25 mg/kg/día presentó el mayor tiempo de inmovilidad y variaciones en la energía que estuvieron relacionadas con la edad. En la evaluación realizada en la adolescencia (5 semanas) respondieron con alta energía mostrando una mayor amplitud, mayor frecuencia de movimientos y mayor velocidad. Sin embargo estos índices se redujeron en la adultez temprana. En cambio la mayor inmovilidad de los sujetos de este grupo en comparación al control fue permanente, dado que se encuentra en las dos evaluaciones realizadas. Las más afectadas fueron las hembras, porque ellas presentaron mayor tiempo de inmovilidad que los machos tratados prenatalmente con esta misma dosis, en este caso los efectos fueron más intensos en ellas.

Por lo que se puede decir que la EPC 25 mg/kg/día produce mayor vulnerabilidad para la depresión, porque la inmovilidad es catalogada como una respuesta de desesperanza (Cryan et al., 2005) o de anhedonia, que es la reducción del interés por los eventos que les sucede (Abelaira, Réus, Quevedo, 2013). Otros autores describen la

inmovilidad como una hiporreactividad al estrés, que son algunos de los síntomas de la depresión en los humanos. En este caso los ratones sometidos al consumo de esta sustancia respondieron con mayor inmovilidad ante esta situación del estrés inescapable, lo que indica que dejaron de luchar más rápidamente que los sujetos de los otros grupos.

Las variaciones en la energía entre la adolescencia y la adultez temprana, que se encontró en las hembras del grupo EPC 25/mg/kg/día podrían reflejar las alteraciones psicomotoras que son un síntoma de la depresión en humanos (Castagné, et al., 2011). Estas podrían presentarse únicamente en la adolescencia y desaparecer en la adultez temprana, la mayor energía observada en la adolescencia podría explicarse por la alta reactividad para manejar el estrés, que existe en la adolescencia y que desaparece en las edades avanzadas (McEwen, 2007).

El grupo tratado con EPC 50mg/kg/día, en la adolescencia presentó una disminución en el Tiempo de inmovilidad en comparación al EPC 25mg/kg/día, aunque no alcanzó a ser diferente del control. Sin embargo en la adultez temprana, esta reducción de la inmovilidad resultó significativa en comparación al control. No se conoce la permanencia de estos efectos y bien podrían ser transitorios, pero al no tener otra medición posterior a la adultez temprana, no podemos afirmar o negar la estabilidad de estos efectos. Aunque si podríamos decir que son efectos letárgicos (Singer et al., 2004), porque se hicieron evidentes en la adultez temprana y no en la adolescencia.

La disminución del tiempo de inmovilidad a consecuencia del tratamiento EPC 50mg/kg/día, da cuenta de una respuesta desadaptativa porque los sujetos continúan luchando persistentemente, lo que implica un alto gasto energético sin la obtención de la meta. Por otra parte todos los índices de energía presentados por este grupo en comparación a los otros fueron los más bajos, ya que presentaron la menor amplitud y

frecuencia de movimientos así como la menor velocidad de los tres grupos del estudio. El exhibir el menor tiempo de inmovilidad refleja una respuesta más larga y sostenida con la que quiere manejar el estresor, pero a su vez lo hace con poca energía, convirtiéndose el afrontamiento al estrés en una respuesta persistente pero débil. Esta alteración en la “respuesta al estrés” podría revelar un mal funcionamiento del eje HPA (hipotálamo-pituitaria-adrenal) que es el eje con el que se maneja el estrés (McEwen, 2007), el cual posiblemente este trastornado por la EPC.

“La respuesta al estrés” implica una serie de mecanismos usados por el organismo para adaptarse y manejar el estrés con el fin último de preservar la homeostasis (Chaplin et al., 2014). Una respuesta al estrés es desadaptativa cuando es excesivamente prolongada y puede ser predisponente a mayores problemáticas o también podría ser una de las manifestaciones de alguna problemática subyacente.

De tal forma que la EPC perturbó “la respuesta al estrés”, de forma diferencial en relación a la dosis. Con la dosis menor EPC 25mg/kg/día se encontró que se produce mayor vulnerabilidad a la depresión. Estos resultados son consistentes con los encontrados por Overstreet et al. (2000), que observaron mayor inmovilidad en el test de nado forzado (TNF) por la EPC (30mg/kg/día s.c.). Esta inmovilidad la interpretaron estos autores como una alta tendencia a la depresión. Además en el presente estudio encontramos más vulnerables a las hembras, lo que se refleja por el mayor tiempo de inmovilidad que presentaron en comparación a los machos de las mismas dosis. Aunque es muy arriesgado y prematuro equiparar con los humanos, sorprendentemente estos resultados tienen similitud con los encontrados en la clínica, donde las mujeres son más susceptibles de padecer depresión que los hombres (Menke et al., 2011).

Y la EPC 50mg/kg/día altera el manejo del estrés, porque la respuesta se caracteriza por una baja energía y una alta persistencia. Además estas consecuencias

están relacionadas con el sexo, en este caso las hembras fueron más afectadas. Así se observa que la exposición prenatal a la cocaína provocó algún patrón de anormalidades en el desarrollo que se manifiestan a través del tiempo, porque algunas se expresan en la adolescencia y otras en la adultez temprana, asimismo estos efectos difieren en función del sexo, las hembras fueron más vulnerables. Estos resultados son semejantes a lo encontrado en otras investigaciones, que señalan diversas alteraciones en el desarrollo emocional y sus sistemas de regulación, como los monoaminérgicos en las regiones mesolímbicas y mesocorticales producidas por la EPC (Chaplin, Freiburger, Mayes y Sinha, 2010; Mayes, 2002). Estas modificaciones se reflejan a nivel conductual en patrones alterados de respuesta a las situaciones estresantes como en el nado forzado o un choque eléctrico; en las que generalmente los ratones responden con una alta reactividad o sobreexcitación o una cierta indiferencia. Ambas respuestas al estrés son desadaptativas (Campbell et al., 2000).

De tal forma que la EPC altero la respuesta al estrés, lo que implica trastorno las habilidades de afrontamiento al estrés; produciendo con EPC 25mg/kg/día, tendencia a la depresión y con EPC50mg/kg/día respuestas persistentes pero débiles, que supone una respuesta desadaptativa al estrés o sea que demandan considerable actividad pero son ineficaces. Esta respuestas desadaptativa al estrés vuelven vulnerable al organismo para padecer mayores problemáticas, como pueden ser la aparición de trastornos neurales, fisiológicos, conductuales, emocionales y cognitivos, los que constituyen la base para las innumerables condiciones patológicas, que incluso pueden desembocar en la muerte (Chaplin et al., 2014).

2.4.3 Aprendizaje Espacial

2.4.3.1 Aprendizaje espacial inicial y aprendizaje reversivo

La EPC afectó el aprendizaje espacial de forma diferencial respecto a la dosis y el sexo. La EPC 25mg/kg/día mejoró el aprendizaje inicial por la optimización encontrada en dos índices de los seis (6) observados: la menor latencia de escape y la reducción en la locomoción que presentaron los ratones sometidos a este tratamiento. El índice más importante para evaluar el aprendizaje en el laberinto de Barnes es la disminución en la latencia de escape, porque éste indica que el animal aprendió la ruta de escape, lo que se traduce en el menor tiempo empleado en alcanzar el agujero y esconderse en la caja de escape. De tal manera que la corta latencia de escape indica que al animal aprendió a ubicar el agujero y la ruta más corta para escapar de la estimulación aversiva (la luz) protegiéndose dentro de la caja oscura (Brigman et al., 2010), lo que da cuenta de sus buenas habilidades de navegación espacial (Izquierdo y Jentsch, 2012).

Las hembras exhibieron menor latencia y menor locomoción en comparación a los machos de la misma dosis. Lo que sugiere que los efectos del EPC fueron más intensos en ellas, en este caso, los efectos positivos asociados al tratamiento prenatal en el aprendizaje espacial inicial. La disminución en la latencia de escape se reflejó a partir del tercer ensayo, lo que quiere decir que los diferentes grupos en los primeros ensayos tuvieron una ejecución similar.

La EPC 50mg/kg/día trastornó levemente el aprendizaje espacial inicial, porque este grupo presentó el mayor número de errores y una reducción importante en la locomoción y la velocidad. En este caso el índice que nos indica el deterioro en el aprendizaje es el mayor número de errores cometido por los sujetos sometidos a este

tratamiento, los errores se cometen al explorar los agujeros que no corresponden con la caja de escape. Lo que revela que el animal no ha aprendido una ruta de escape efectiva y exhibe pobres habilidades de navegación, la lentitud en este aprendizaje le puede traer serias repercusiones para la adaptación y la supervivencia.

La menor locomoción acompañada de la menor latencia de escape, nos reafirma los efectos potenciadores al aprendizaje de la EPC 25mg/kg/día. No obstante en el caso de la EPC 50mg/kg/día, que mostró un incremento el número de errores, además de los efectos perjudiciales en el aprendizaje, podría sugerirnos hiperactividad ya que exploran más los agujeros, conservando niveles similares de locomoción con el grupo EPC 25mg/kg/día. Esto se encuentra en otros estudios, donde se había descrito que la EPC causa hiperactividad (Sobrian, Marr y Ressman, 2003; Trksak et al., 2007). De tal forma que la EPC produjo efectos bifásicos en el aprendizaje espacial, revelando mayor impacto en las hembras: la EPC 25mg/kg/día mejoró levemente el aprendizaje espacial y la EPC 50mg/kg/día lesionó el aprendizaje y posiblemente produjo hiperactividad lo que refleja además, daños en la atención.

Las alteraciones a largo plazo en la atención producto de la EPC están suficientemente documentadas tanto en humanos como en animales (Ackerman, Riggins y Black, 2010; Garavan et al, 2000; Harvey, 2004), en diferentes clases de atención como en la atención sostenida (Gendle et al., 2003) y de igual forma las más afectadas fueron las ratas hembras. Este deterioro se observó en el mayor número de errores, lo que implica deterioro en la atención sostenida y aumento de la reactividad para cometer un error. Al igual que Thompson, Levitt y Stanwood (2005) quienes encontraron en el laberinto en Y deterioro en la alternación espontánea entre uno y otro brazo producto de la EPC.

Los efectos potenciadores del aprendizaje se han encontrado en otros estudios; como en los realizados por Levin y Seidler (1993) donde la EPC mejoró el aprendizaje en los machos, porque presentaron mayor precisión en la selección del brazo en comparación al control, al contrario de las hembras en las cuales se observó un significativo deterioro en la adquisición del aprendizaje. Por lo que los efectos son diferenciales en función del sexo de los sujetos sometidos al tratamiento prenatal con cocaína. Cutler, Wilkerson, Gingras y Levin (1996), con la EPC en ratas de ambos sexos, encontraron que potencio la memoria de referencia o la retención a largo plazo, sin embargo produjo un deficiente aprendizaje espacial. Parece que las dosis altas producen grandes déficits en la adquisición y dosis bajas potencian el aprendizaje, aunque los resultados diferentes se deben en gran parte por la diferencia de laberintos donde evalúan la adquisición del aprendizaje.

En cuanto al aprendizaje reversivo la EPC lo deterioró de forma dosis-relacionada. En el grupo de EPC 25mg/kg/día se encontró un débil detrimento del aprendizaje Reversivo basados en la mayor locomoción en el cuadrante A, que era el cuadrante donde en el aprendizaje inicial se ubicaba el agujero con la caja de escape, en comparación a los sujetos del grupo control. Aparte de la mayor locomoción en el cuadrante A, no se encontraron diferencias en los otros índices evaluados.

Sin embargo, la EPC 50 mg/kg/día perturbó fuertemente el aprendizaje reversivo. Los sujetos tratados con esta dosis presentaron la mayor latencia de escape, dado que fueron los que se demoraron más tiempo en llegar al agujero-meta donde se ubicaba la caja-escape, sumado a los elevados niveles de locomoción en el cuadrante A. La mayor locomoción en este cuadrante, se interpreta como rigidez cognoscitiva e inflexibilidad ya que el animal continúa persistentemente buscando la caja en el agujero del aprendizaje espacial inicial, negándose a emplear la estrategia de búsqueda del nuevo

agujero que contiene la caja de escape. Esta persistencia en la búsqueda de la caja en un agujero que no corresponde; es lo que se traduce en falta de flexibilidad cognoscitiva. Y este déficit se hace evidente en las dos edades observadas, por lo que se encuentra que este detrimento en el aprendizaje reversivo es permanente y se hace evidentes desde la adolescencia (Izquierdo y Jentsch, 2012).

La EPC 25mg/kg/día mejoró levemente el aprendizaje espacial inicial, por la menor latencia de escape y alteró débilmente el aprendizaje reversivo por la mayor locomoción en el cuadrante A. De tal forma que los efectos se relacionaron con la dosis. Y la EPC 50mg/kg/día afectó el aprendizaje espacial inicial, manifestado en el mayor número de errores y la reducción en la locomoción, lo que sugiere hiperactividad. Y perturbó el aprendizaje reversivo reflejado en la mayor latencia de escape y la elevada locomoción en el cuadrante A.

Estos deterioros a consecuencia de la EPC en el aprendizaje inicial como en el aprendizaje reversivo fueron permanentes, lo que quiere decir que se encontraron tanto en la adolescencia como en la adultez temprana. Únicamente en el aprendizaje inicial las más afectadas fueron las hembras, como en el estudio de Levin y Seidler (1993), donde la EPC afectó el aprendizaje de las hembras.

Las alteraciones encontradas en el aprendizaje inicial como en el aprendizaje reversivo representan un grave peligro para la adaptación y supervivencia. Porque el ambiente no es fijo, este cambia constantemente y se necesitan estas habilidades para que un organismo se adapte continuamente a las exigencias del entorno, lo que implica efectividad en lograr nuevos aprendizajes y en dejar los anteriores (Chelonis, Gillamb y Paule, 2003). Si falla en abandonar los aprendizajes anteriores es decir, si presenta dificultades en el aprendizaje reversivo, manifestando una respuesta perseverativa en el aprendizaje anterior, revela inhabilidad para lograr la nueva adquisición, mostrando alta

inflexibilidad cognoscitiva o sea dificultad en la reversión de aprendizajes (Klanker, Feenstra y Denys, 2013).

En síntesis, las leves alteraciones que se encontraron por EPC 50mg/kg/día en el aprendizaje espacial está en concordancia con numerosos estudios que aunque con dosis diferentes, no encuentran alteraciones significativas en el aprendizaje espacial producto de la exposición prenatal a cocaína (Inman-Wood et al., 2000; Trksak, Glatt, Mortazavi y Jackson, 2007). Sin embargo, sí encuentran efectos en el aprendizaje reversivo porque la EPC produce daños en la habilidad de establecer nuevas contingencias, que es lo central en el aprendizaje reversivo (Chelonis, Gillam y Paule, 2003; Garavan et al., 2000).

Las deficiencias en el aprendizaje reversivo son consecuencia de lesiones de la corteza orbitofrontal principalmente, aunque también del cerebelo y del tálamo. Estas regiones causan una pérdida de flexibilidad conductual y por lo tanto déficits en el funcionamiento ejecutivo, lo que es consistente con la disfunción del lóbulo frontal, que a su vez presenta otras características como la hiperactividad e impulsividad (Coleman et al., 2014). Además, consistentemente se ha encontrado que la adicción a cocaína y otras drogas como el alcohol se relacionan con fallas en el aprendizaje reversivo, por la pérdida de la flexibilidad conductual/cognoscitiva a consecuencia de la adicción (Coleman et al., 2014).

La inflexibilidad cognoscitiva tiene una gran relevancia en numerosas problemáticas psiquiátricas como en la esquizofrenia, en el desorden obsesivo-compulsivo, en el autismo y en el abuso de sustancias (Hatalova, Radostova, Pistikova, Vales y Stuchlik, 2014).

2.4.4 Autoadministración de cocaína

Se mantuvieron durante todo el tiempo de las observaciones del consumo, cinco ratones en cada caja-hogar, los cuales eran del mismo sexo y camada para observar el consumo de cocaína. Se optó por mantenerlos en estos pequeños grupos para evitar que aparecieran alteraciones como consecuencia del aislamiento social.

Cuando tomamos las 14 observaciones, el grupo que mostró el mayor consumo fue el que se sometió a EPC 50mg/kg/día. Además, en los que recibieron la dosis de 25 mg/kg/día el mayor consumo lo realizaron los machos por lo que se encontraron efectos diferenciales en función del sexo. Los machos fueron los más vulnerables a los efectos de la EPC en cuanto al mayor consumo de cocaína.

Después de separar la fase de adquisición, que corresponde a los 3 primeros días, de la de mantenimiento se encontró que los grupos de mayor consumo fueron los sometidos a la EPC 25 y 50mg/kg/día. De lo que se puede inferir que la Exposición Prenatal a Cocaína incrementa la autoadministración de cocaína en ratones hembras y machos adultos jóvenes. Y estos efectos fueron más intensos en los machos.

Estos resultados se pueden explicar por los daños en la conducta emocional producto de la EPC, que resaltaría la cadena ansiedad-abuso de sustancias (Butler, Ariwodola y Weiner, 2014; Sinha, 2008; Zvolensky y Schmidt, 2004). De modo que una vez adquirido el consumo, la ausencia de la cocaína produce ansiedad, lo que impulsa al sujeto a volver a consumir para reducir dicha ansiedad. Uno de los efectos principales de las drogas de abuso es que reducen la ansiedad, lo que influye en la adquisición y en el mantenimiento de su consumo (Butler, Ariwodola y Weiner, 2014; Sinha, 2008).

Otra razón para explicar la alta vulnerabilidad de los EPC al consumo de cocaína son los deterioros en la formación del cerebro producto de la exposición *in útero* de cocaína. Estas alteraciones suelen ser generalizadas y difusas por lo que pueden abarcar áreas relacionadas con la emoción y la cognición, como el lóbulo frontal y en específico la corteza orbitofrontal, que se ha encontrado reiteradamente que esta alterada en los adictos a drogas (Badanich, Becker y Woodward, 2011 (Malanga et al., 2008; Salas-Ramírez et al., 2010)). La corteza orbitofrontal tiene que ver con el control inhibitorio, por lo que los daños en esta estructura se van a evidenciar en la impulsividad y la hiperactividad.

Otra posibilidad es que la exposición prenatal a cocaína, incremente el valor reforzante de la cocaína, lo que influye directamente en el consumo de esta droga. Este efecto se ha encontrado en numerosos estudios, como el de Malanga, Riday, Carlezon y Kosofsky (2008) en el que la EPC un incrementó la potencia reforzante de la cocaína en adultos. Este efecto es sexualmente dimórfico ya que afecta preferencialmente a los machos (Peña-Oliver, 2007).

Las modificaciones permanentes en el refuerzo de la droga, serían las que modulan la vulnerabilidad del adulto al abuso de drogas. Sin embargo Rocha, Mead y Kosofsky (2002) encontraron que los sujetos con EPC se autoadministraron más cocaína que los del control, aunque no encontraron alteración en el valor reforzante de esta droga, por lo que el mayor consumo de drogas podría estar controlado por otros factores adicionales al valor reforzante de la droga.

3. DISCUSIÓN GENERAL

La ACC 25 y 50 mg/kg/día aplicada durante los últimos 14 días de gestación no cambió la frecuencia de ninguno de los parámetros de la conducta materna. Se analizaron diferentes índices de la conducta materna, los que se categorizaron en conductas proximales, las que se dirigían al contacto con sus crías, las de actividad motora y las de automantenimiento. Al no afectarse ninguno de estos índices, cada categoría de conductas tuvo una evolución normal desde el parto hasta el destete.

Tanto los numerosos índices evaluados en el presente estudio, como el tiempo de observación de la conducta materna fueron los dos factores que impidieron la comparación con otros estudios, donde se evalúa la influencia de la administración de cocaína sobre la conducta materna. La mayoría de estos estudios se restringen al análisis de determinados índices como el recobro del nido, el amamantamiento, la construcción del nido por citar algunos y hacen el análisis durante los primeros días posparto. No obstante se han encontrado alteraciones en la latencia de recobro de las crías al nido, en la construcción del mismo (Nephew y Febo, 2012).

La falta de efectos de la ACC en la conducta materna, nos muestra la alta resistencia a los efectos tóxicos de la cocaína (25mg/kg/día y 50mg/kg/día) en esta conducta, probablemente debido a la gran importancia que tienen esos cuidados para la supervivencia de la especie. Por otra parte el hecho de encontrar que la conducta materna se presentó normalmente y siguió su curso habitual en cuanto a la frecuencia de presentación, nos permite deducir con mayor probabilidad que todos los cambios encontrados en los hijos de estas madres son producto de la exposición prenatal a cocaína y no son potenciados por una inadecuada conducta materna.

A través de todos los estudios que realizamos, evaluando los efectos de la exposición prenatal con cocaína; confirmamos las alteraciones permanentes en las crías (porque se encontraron en las dos edades evaluadas) producto de la exposición prenatal de cocaína (25mg/kg/día y 50mg/kg/día), en diversos índices emocionales y cognitivos.

Las alteraciones encontradas fueron diferenciales en relación a la dosis: en el caso de la conducta emocional, la EPC 50mg/kg/día perturbó permanentemente la conducta emocional – ansiedad. Los distintos modelos empleados indicaron que en un caso se ven más afectadas las hembras y en el otro los machos. Por tanto, se puede concluir que la administración de cocaína prenatal afecta tanto a hembras como a machos evaluados con distintas pruebas.

Lo mismo sucedió con la respuesta al estrés, o la actividad motora que refleja las habilidades de afrontamiento del estrés. La dosis menor produjo alta inmovilidad que se analiza como fuerte tendencia a la depresión y la dosis mayor resultó en una respuesta de manejo al estrés persistente pero con poca energía, lo que resalta la ineffectividad de sus habilidades de afrontamiento ante una situación inescapable que produce estrés.

De igual manera se encontraron numerosos trastornos en la cognición. Los sujetos con exposición prenatal a cocaína en la dosis de 50mg/kg/día presentaron dificultades en la navegación espacial, manifestado en una lenta adquisición del aprendizaje espacial y el alto número de errores, que se relacionan directamente con fallas en la memoria de trabajo. Además, la incapacidad para lograr el aprendizaje reversivo en función de la dosis administrada indica que la EPC deteriora la flexibilidad cognitiva, este deterioro se manifiesta en los altos niveles de conductas persistentes e impulsivas que se encontraron en los sujetos sometidos a EPC.

Finalmente, la alta vulnerabilidad para el autoconsumo de cocaína, que se encontró en los ratones sometidos a la EPC se asocia con ansiedad. Este alto consumo encontrado en este grupo se podría explicar por la cadena ansiedad-consumo de drogas, donde la impulsividad surge como una característica importante de la inflexibilidad cognitiva, que se encontró en los ratones sometidos a tratamiento prenatal con cocaína. En cuanto al sexo, en términos generales se podría decir que afectó tanto a hembras como a machos, sobre todo en la dosis mayor. La EPC 25mg/kg/día afectó más a los machos ya que estos consumieron significativamente mayores niveles de cocaína que las hembras de esta misma dosis. De lo que se puede decir que en la menor dosis, la mayor vulnerabilidad se encontró únicamente en los machos.

En general se observaron diferencias en las distintas conductas en función de la dosis menor (25mg/kg/día o mayor 50mg/kg/día). Los trastornos producidos por el tratamiento con EPC 25mg/kg/día fueron menos graves ya que se mostraron más tranquilos y por lo tanto más exploradores. Por lo que se podría decir que la cocaína en esa dosis produjo ansiólisis, aunque también se podría interpretar como que estos sujetos son más impulsivos y presentan más conductas de alto riesgo, son más arriesgados al explorar las áreas abiertas e iluminadas. Esta mayor capacidad de tomar riesgo, también podría señalar conductas impulsivas acompañadas de hiperactividad, lo que finalmente describe alteraciones de la conducta emocional producto del tratamiento prenatal con cocaína en la dosis menor.

En el caso del test de suspensión de la cola, la dosis de 25mg/kg/día produjo alta inmovilidad, la que se interpreta como fuerte tendencia a la depresión. Las hembras presentaron mayor inmovilidad que los machos de esta misma dosis, por lo que las hembras fueron las más afectadas.

En cuanto al dominio cognitivo, la EPC 25mg/kg/día mejoró el aprendizaje espacial y por ende la memoria de trabajo. No obstante las limitaciones observadas durante el aprendizaje reversivo, evidencian alteraciones en la flexibilidad cognitiva e impulsividad. Adicionalmente el alto autoconsumo de cocaína observado en este grupo, se relaciona con la impulsividad, que es una característica de la inflexibilidad cognitiva.

Todos estos hallazgos nos permiten deducir que la EPC trastorna la emoción y la cognición de forma dosis-relacionada y tiene un efecto diferencial en función del sexo.

4. CONCLUSIONES

La cocaína (25 y 50 mg/kg/día) no afectó a la conducta materna, en ninguno de los índices evaluados, por lo que las alteraciones encontradas en la descendencia de estas madres se atribuye única y exclusivamente a los efectos de la cocaína administrada en gestación y no a las conductas de cuidado de la madre.

Las alteraciones encontradas en las diferentes medidas de la emoción y la cognición en los sujetos con exposición prenatal a cocaína fueron dosis relacionadas. Esto significa que a mayor dosis prenatal, mayor deterioro en las conductas de las crías.

La EPC 25mg/kg/día afectó la conducta exploratoria de los ratones machos y hembras. Produjo sujetos más exploradores por el área central del tablero de agujeros, de la misma forma que en el laberinto en cruz, lo que se puede interpretar como conductas impulsivas. La EPC lesionó la conducta emocional tanto en las hembras como en los machos. Además se encontró que las crías en adolescentes y adultos tuvieron alta tendencia a la depresión, basados en el mayor tiempo de inmovilidad que presentaron en el test de suspensión de la cola, en este caso las hembras fueron las más afectadas.

Los ratones sometidos a la EPC 25mg/kg/día aprendieron rápidamente ruta espacial, en el laberinto de Barnes, sin embargo no lograron el aprendizaje reversivo, lo que revela inflexibilidad cognitiva e impulsividad. De tal manera que la EPC no alteró el aprendizaje pero sí el aprendizaje reversivo. Además se observó un mayor autoconsumo de cocaína, lo que demuestra alta vulnerabilidad al consumo de drogas.

La EPC 50mg/kg/día produjo alta ansiedad y temor en las hembras y en los machos, y estos efectos permanecieron a largo plazo. Además mostraron con su

actividad motora déficit en las estrategias de afrontamiento al estrés, caracterizada por una débil pero persistente actividad motora, resultando ser una respuesta inefectiva. Además, esta dosis de 50mg/kg/día provocó trastornos en la adquisición del aprendizaje espacial y en la memoria de trabajo, alta persistencia, inflexibilidad cognitiva e impulsividad y finalmente mayor vulnerabilidad para el autoconsumo de cocaína.

Se concluye que la EPC 25 y 50mg/kg/día modificó permanentemente la emoción y la cognición de forma dosis-relacionada.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abelaira, H.M., Réus, G.Z. y Quevedo, J. (2013). Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35, 112-120. doi:10.1590/1516-4446-2013-1098.
- Ackerman, J.P., Riggins, T. y Black, M.M. (2010). A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children. *Pediatrics*, 125, 554-565. doi:10.1542/peds.2009-0637.
- Adinoff, B., Devous, M.D., Williams, M.J., Best, S.E., Harris, T.S., Minhajuddin, A.Z. y Cullum, M. (2010). Altered neural cholinergic receptor systems in cocaine-addicted subjects. *Neuropsychopharmacology*, 35, 1485-1499. doi:10.1038/npp.2010.18
- Aguilar, R., Escorihuela, R.M., Gil, L., Tobeña, A. y Fernández-Teruel, A. (2002). Effects of infantile stimulation on elderly roman rats performance in a working memory version of the Morris water maze. *Behavior Genetics*, 32, 127-34. doi:10.1023/A:1015253807488
- Aguilar, R., Gil, L., Gray, J.A., Driscoll, P., Flint, J., Dawson, G.R., Giménez-Llort, L., Escorihuela, R.M., Fernandez-Teruel, A. y Tomena, A. (2003). Fearfulness and sex in F2 Roman rats: males display more fear though both sexes share the same fearfulness traits. *Physiology Behavior*, 78, 723-732. doi:10.1016/S0031-9384(03)00043-X
- Andreasen, J.T. y Redrobe, J.P. (2009). Antidepressant-like effects of nicotine and mecamylamine in the mouse forced swim and tail suspension tests: role of strain, test and sex. *Behavior Pharmacology*, 20, 286-295. doi: 10.1097/FBP.0b013e32832c713e.
- Angoa-Perez, M. y Kuhn, D. M. (2015). Neuronal serotonin in the regulation of maternal behavior in rodents. *Neurotransmitter*, 2,1-6. doi: 10.14800/nt.615.
- Alsina-Llanes, M., Brun, V.D. y Olazábal, D.E. (2015). Development and expression of maternal behavior in naive female C57BL/6 mice. *Developmental Psychobiology*, 57, 189-200. doi: 10.1002/dev.21276
- Badanich, K.A., Becker, H.C. y Woodward, J.J. (2011). Effects of chronic intermittent ethanol exposure on orbitofrontal and medial prefrontal cortex-dependent behaviors in mice. *Behavior Neuroscience*, 125, 879-91. doi: 10.1037/a0025922.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annual Review Psychology*, 63, 1-29. doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100422
- Bailey, K.R. y Crawley, J.N. (2009). Anxiety-related behaviors in mice. En: JJ. Buccafusco, (Ed.). *Methods of behavior analysis in neuroscience*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press; Chapter 5. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5221/>

- Bardo, M.T. y Bevins, R.A. (2000). Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology*, *153*, 31-43. doi:10.1007/s002130000569
- Barnes, C. A. (1979). Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *93*, 74-104. doi: 10.1037/h0077579.
- Bashkatova, V., Meunier, J., Maurice, T. y Vanin, A. (2005). Memory impairments and oxidative stress in the hippocampus of in-utero cocaine-exposed rats. *Neuroreport*, *1*, 1217-1221. doi:10.1097/00001756-200508010-00017
- Bateman, D. y Chiriboga, C. (2000). Dose-response effect of cocaine on newborn head circumference. *Pediatrics*, *106*, E33-39. doi:10.1542/peds.106.3.e.33. Recuperado de <http://pediatrics.aappublications.org/content/106/3/e33.full.html>.
- Bendersky, M., Bennett, D. y Lewis, M. (2006). Aggression at age 5 as a function of prenatal exposure to cocaine, gender and environmental risk. *Journal of Pediatric Psychology*, *31*, 71-84. doi: 10.1093/jpepsy/31.1.71
- Bennett, D., Bendersky, M. y Lewis, M. (2007). Preadolescent health risk behavior as a function of prenatal cocaine exposure and gender. *Journal of Developmental & Behavior Pediatrics*, *28*, 467-472. doi: 10.1097/DBP.0b013e31811320d8
- Benveniste, H., Fowler, J.S., Rooney, W.D., Scharf, B.A., Backus, W.W., Izrailtyan, I., Volkow, N.D. (2010). Cocaine is pharmacologically active in the nonhuman primate fetal brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*, 1582-1587. doi:<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0909585107>.
- Bermejo-Sánchez, E. (2010). Valoración de teratógenos y pautas a seguir ante el niño prenatalmente expuesto a un teratógeno. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría*, *1*, 107-115. Recuperado de http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/valoracion_teratogenos.pdf
- Berton, O., McClung, C.A., Dileone, R.J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S., Graham, D., Tsankova, N., Bolanos, C., Rios, M., Monteggia, L., Self, D.W. y Nestler, E. (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*, *311*, 864-868. doi: 10.1126/science.1120972
- Bhat, S.A., Wani, L.A. y Ara, A. (2014). Animal models of depression and their criteria of validation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, *6*, 123-130. Recuperado de: <http://jocpr.com/vol6-iss10-2014/JCPR-2014-6-10-123-130.pdf>
- Bilitzke, P.J. y Church, M.W. (1992). Prenatal cocaine and alcohol exposures affect rat behavior in a stress test (the Porsolt swim test). *Neurotoxicology and Teratology*, *14*, 359-364. doi:10.1016/0892-0362(92)90043-A
- Black, M., Schuler, M., y Nair, P. (1993). Prenatal drug exposure: neurodevelopmental outcome and parenting environment. *Journal of Pediatric Psychology*, *18*, 605-620. doi: 10.1093/jpepsy/18.5.605

- Boyce, W.T. y Ellis, B.J. (2005). Biological sensitivity to context: I. An evolutionary–developmental theory of the origins and functions of stress reactivity. *Development and Psychopathology*, 17, 271-301. doi:10.1017/S0954579405050145.
- Bowman, W.C. y Rand, M.J. (1984). *Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas*. México: Interamericana.
- Bredy, T., Lee, A., Meaney, M. y Brown, R. (2004). Effect of neonatal handling and paternal care on offspring cognitive development in the monogamous California mouse (*Peromyscus californicus*). *Hormones and Behavior*, 46, 30-38. doi:10.1016/j.yhbeh.2003.09.017
- Brenes-Saenz, J.C., Villagra, O.R. y Fornaguera-Trias, J.(2006). Factor analysis of forced swimming test, sucrose preference test and open field test on enriched, social and isolated reared rats. *Behavior Brain Research*, 169, 57-65. doi:10.1016/j.bbr.2005.12.001
- Brigman, J. L., Graybeal, C. y Holmes, A. (2010). Predictably irrational: assaying cognitive inflexibility in mouse models of schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience*, 1, 19-28. doi: 10.3389/neuro.01.013.2010
- Brown, G.R. y Nemes, C. (2008). The exploratory behaviour of rats in the hole-board apparatus: is head-dipping a valid measure of neophilia? *Behavior Processes*, 78, 442-448. doi: 10.1016/j.beproc.2008.02.019
- Brunzell, D.H., Ayres, J. y Meyer, J.S. (2002). Effects of prenatal cocaine exposure on latent inhibition in 1-year-old female rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 72, 795-802. doi: 12062568
- Brunzell, D.H., Coy, A.E., Ayres, J.B. y Meyer, J.S. (2002). Prenatal cocaine effects on fear conditioning: Exaggeration of sex-dependent context extinction. *Neurotoxicology and Teratology*, 24, 161-172. doi: 10.1016/S0892-0362(01)00212-4
- Brunton, P.J. (2015). Programming the brain and behaviour by early life stress: A focus on neuroactive steroids. *Journal of Neuroendocrinology*. doi:10.1111/jne.12265. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.12265/pdf>
- Burguière, E., Arleo, A., Hojjati, M. R., Elgersma, Y., De Zeeuw, C.I., Berthoz, A. y Rondi-Reig, L. (2005). Spatial navigation impairment in mice lacking cerebellar LTD: a motor adaptation deficit? *Nature Neuroscience*, 8, 1292-1294. doi :10.1038/nn1532
- Butler, T.R., Ariwodola, O.J. y Weiner, J.L. (2014). The impact of social isolation on HPA axis function, anxiety-like behaviors and ethanol drinking. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 2, 1-11. doi: 10.3389/fnint.2013.00102
- Byrnes, J.J., Pritchard, G.A., Koff, J.M. y Miller, L.G. (1993). Prenatal cocaine exposure: decreased sensitization to cocaine and decreased striatal dopamine transporter binding in offspring. *Neuropharmacology*, 32, 721-723. doi: 10.1016/0028-3908(93)90087-J

- Caffrey, M.K. y Febo, M. (2014). Cocaine-associated odor cue re-exposure increases blood oxygenation level dependent signal in memory and reward regions of the maternal rat brain. *Drug and Alcohol Dependence*, 134, 167-177. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.09.032>
- Caldji, C., Diorio, J. y Meaney, M.J. (2000). Variations in maternal care in infancy regulate the development of stress reactivity. *Biology Psychiatry*, 48, 1164-1174. doi: 10.1016/j.yfrne.2008.03.003.
- Campbell, J.O., Bliven, T.D., Silveri, M.M., Snyder, K.J. y Spear, L.P.(2000). Effects of prenatal cocaine on behavioral adaptation to chronic stress in adult rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 22, 845-850. doi:10.1016/S0892-0362(00)00104-5
- Carrera-Guermeur, O.(2007). *Apego y Anorexia Nerviosa: manipulación de las experiencias tempranas y desempeño en el procedimiento experimental de anorexia basada en la actividad*. (Tesis inédita doctoral). Facultad de Psicología. Universidad de Santiago de Compostela USC. España. Recuperado de http://dspace.usc.es/bitstream/10347/2298/1/9788497508452_content.pdf.
- Castagné,V., Moser,P., Roux, S. y Porsolt, R.D.(2011). Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Current Protocols in Neuroscience*, 8, A8-A14. doi: 10.1002/0471142301.ns0810as55.
- Champagne, F.A. y Meaney, M.J.(2007). Transgenerational effects of social environment on variations in maternal care and behavioral response to novelty. *Behavioral Neuroscience*, 121, 1353-1363. doi:10.1037/0735-7044.121.6.1353
- Champagne, F.A., Francis, D.D., Mar, A. y Meaney, M.J.(2003). Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiology & Behavior*, 79, 359-371. doi: 10.1016/S0031-9384(03)00149-5
- Chaplin, T.M., Freiburger, M.B., Mayes, L.C. y Sinha, R.(2010). Prenatal cocaine exposure gender and adolescent stress response: A prospective longitudinal study. *Neurotoxicology Teratology*, 32, 595-604. doi: 10.1016/j.ntt.2010.08.007.
- Chaplin, T.M, Visconti K.J., Molfese, P.J., Susman, E.J., Klein, L.C., Sinha, R. y Mayes, L.C. (2014). Prenatal cocaine exposure differentially affects stress responses in girls and boys: Associations with future substance use. *Development and Psychopathology*, 18, 1-8. doi:10.1017/S0954579414000716
- Chappell, A.M. y Weiner, J.L. (2008). Relationship between ethanol's acute locomotor effects and ethanol self-administration in male Long-Evans rats. *Alcoholis: Clinical & Experimental Research*, 32, 2088-2099. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00797.
- Chelonis, J.J., Gillamb, M.G. y Paule, M.(2003). The effects of prenatal cocaine exposure on reversal learning using a simple visual discrimination task in rhesus monkeys. *Neurotoxicology and Teratology*, 25, 437-446. doi: 10.1016/s0892-0362(03)00017-5

- Chrousos, G.P. y Kino, T.(2009). Glucocorticoid signaling in the cell. Expanding clinical implications to complex human behavioral and somatic disorders glucocorticoids and mood. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1179, 153-166. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04988.
- CICAD. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (2011). Informe sobre el consumo de drogas en las Américas. Recuperado de http://www.cicad.oas.org/oid/pubs/Uso_de_Drogas_en_Americas2011_Esp.pdf
- Colado, M.I., Alguacil, F. (2009). Drogas de abuso (Capítulo 20). En: P. Lorenzo, A. Moreno, I. Lizasoain, J.C. Leza, M.H. Moro, M.H., Portolés, A.(Eds.), *Velázquez. Farmacología Básica y Clínica* (pp 335-354). Buenos Aires: Edit. Médica Panamericana.
- Coleman, L.G., Liu, W., Oguz, I., Styner, M. y Crews, F.T. (2014). Adolescent binge ethanol treatment alters adult brain regional volumes, cortical extracellular matrix protein and behavioral flexibility. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 116, 142-151. doi: 10.1016/j.pbb.2013.11.021.
- Costa-Goes,T., Dias-Antunes,F. y Teixeira-Silva, F. (2009).Trait and state anxiety in animal models: Is there correlation? *Neuroscience Letters*, 450, 26-269. doi: 10.1016/j.neulet.2008.11.037
- Coutellier, L., Friedrich, A., Failing, K. y Würbel, H. (2008). Variations in the postnatal maternal environment in mice: Effects on maternal behavior and behavioral and endocrine responses in the adult offspring. *Physiology & Behavior*, 93, 395-407. doi:10.1016/j.physbeh.2007.09.008.
- Crawley, J.N. (1985). Exploratory behavior models of anxiety in mice. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 9, 37-44. doi:10.1016/0149-7634(85)90030-2.
- Crews, F.T. y Boettiger, Ch.A. (2009). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology Biochemical Behavior*, 93, 237-247. doi:10.1016/j.pbb.2009.04.018
- Cryan, J. y Slaterry, D. (2007). Animal models of mood disorders: recent developments. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, 1-7. doi:10.1016/j.expneurol.2009.05.035.
- Cryan, J.F., Mombereau, C. y Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 571-625. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.03.009
- Cunha-Oliveira, T., Rego, A. C. y Oliveira, C. R. (2014). Cocaine as a Neurotoxin. *Handbook of Neurotoxicity*, 277-297. doi:10.1007/978-1-4614-5836-4_81
- Cutler, A., Wilkerson, A.E., Gingras, J.L. y Levin, E.D. (1996). Prenatal cocaine and/or nicotine exposure in rats: Preliminary findings on long-term cognitive outcome and genital development at birth. *Neurotoxicology and Teratology*, 18, 635-643. doi: 10.1016/S0892-0362(96)00125-0

- Davidson, C., Lazarus, C., Lee, T.H. y Ellinwood, E.H. (2004). Ondansetron, given during the acute cocaine withdrawal, attenuates oral cocaine self-administration. *European Journal of Pharmacology*, 503, 99-102.
- Davis, E.P. y Pfaff, D.(2014). Sexually dimorphic responses to early adversity: Implications for affective problems and autism spectrum disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 49, 11-25. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.06.014.
- Dixon, D.R., Kurtz, P.F. y Chin, M.D. (2008). A systematic review of challenging behaviors in children exposed prenatally to substances of abuse. *Research in Developmental Disabilities*, 29, 483-502. doi:10.1016/j.ridd.2007.05.006
- Dow-Edwards, D., Iijima, M., Stephenson, S., Jackson, A. y Weedon, J. (2014). The effects of prenatal cocaine, post-weaning housing and sex on conditioned place preference in adolescent rats. *Psychopharmacology*, 231, 1543-1555. doi:10.1007/s00213-013-3418-9.
- Dwyer, J.B., Broide, R.S y Leslie, F.M. (2008). Nicotine and brain development. *Birth Defects Research. Part C. Embryo Today*. 84, 30-44. doi:10.1002/bdrc.20118.
- Eiden, R.D., Schuetze, P. y Coles, C.D.(2011).Maternal cocaine use and mother-infant interactions: direct and moderated associations. *Neurotoxicology and Teratology*, 33, 120-128. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2010.08.005.
- Eiden, R.D., Godleski, S., Colder, C.R. y Schuetze, P. (2014). Prenatal cocaine exposure: The role of cumulative environmental risk and maternal harshness in the development of child internalizing behavior problems in kindergarten. *Neurotoxicology and Teratology*, 44, 1-10. doi:10.1016/j.ntt.2014.04.002
- Eiden, R.D., Veira,Y. y Granger, D.(2009). Cocaine Exposure and Infant Cortisol Reactivity. *Child Development*, 80, 528-543. doi:10.1111/j.1467-8624.2009.01277.
- Eisenberg, L. (1998). Nature, niche and nurture: the role of social experience in transforming genotype into phenotype. *Academic Psychiatry*, 22,213-222. doi:10.1007/BF03340021.
- Estelles, J., Rodriguez-Arias, M., Maldonado, C., Aguilar, M. A. y Minarro, J. (2005). Prenatal cocaine exposure alters spontaneous and cocaine-induced motor and social behaviors. *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 449-457. doi:10.1016/j.ntt.2005.01.002
- Estelles, J., Rodriguez-Arias, M., Maldonado, C., Manizanedo, C., Aguilar, M. A. y Minarro, J. (2006). Prenatal cocaine alters later responses to morphine in adult male mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30, 1073-82. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.04.014
- Estelles, J., Rodríguez-Arias, M., Maldonado, C., Aguilar, M.A. y Miñarro, J. (2006b). Gestational exposure to cocaine alters cocaine reward. *Behavioural Pharmacology*, 17, 509-15. doi:10.1097/00008877-200609000-00017

- Eyler, F.D., Warner, T.D., Behnke, M., Hou, W., Wobie, K. y Garvan, C.W. (2009). Executive functioning at ages 5 and 7 years in children with prenatal cocaine exposure. *Developmental Neuroscience*, 31, 121-136. doi:10.1159/000207500.
- Febo, M. y Ferris, C.F. (2007). Development of cocaine sensitization before pregnancy affects subsequent maternal retrieval of pups and prefrontal cortical activity during nursing. *Neuroscience*, 148, 400-412. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.05.026
- Fernández-Teruel, A., Gimenez-Llort, L., Escorihuela, R.M., Gil, L., Aguilar, R., Steimer, T. y Tobeña, A. (2002). Early-life handling stimulation and environmental enrichment are some of their effects mediated by similar neural mechanisms? *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 73, 233-245. doi:10.1016/S0091-3057(02)00787-6
- Finger, B., Schuetze, P. y Eiden, R. (2015). Behavior problems among cocaine-exposed children: Role of physiological regulation and parenting. *Drug & Alcohol Dependence*, 146, e278. doi:10.1016/j.ntt.2014.01.001
- Flagel, S. B., Vázquez, D.M. y Robinson, T. E. (2003). Manipulations during the second, but not the first, week of life increase susceptibility to cocaine self-administration in female rats. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1741-51. doi:10.1038/sj.npp.1300228.
- Francis, D.D. y Kuhar, M. J. (2008). Frequency of maternal licking and grooming correlates negatively with vulnerability to cocaine and alcohol use in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 90, 497-500. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2008.04.012.
- Frauke, O., Sillaber, I., Binder, E., Keck, M.E. y Holsboer, F.(2001). Differential analysis of behavior and diazepam-induced alterations in C57BL/6N and BALB/c mice using the modified hole board test. *Journal of Psychiatric Research*, 35, 147-154. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3956(01)00017-6
- Frye, C.A., Rhodes, M.E., Raol, Y.H. y Brooks-Kayal, A. (2006). Early postnatal stimulation alters pregnancy neurosteroids in the hippocampus. *Psychopharmacology*, 186, 343-50. doi:10.1007/s00213-005-0253-7.
- Gancarz, A.M.(2011).Sensory reinforcement as an animal model of sensation seeking: Strength of association to cocaine self-administration. (Dissertation), submitted to the Faculty of the Graduate School of the University at Buffalo. Recuperado de <http://gradworks.umi.com/3460752.pdf>.
- Gancarz, A.M., Robble, M.A., Kausch, M.A., Lloyd, D. R. y Richards, J.B. (2013). Association between locomotor response to novelty and light reinforcement: sensory reinforcement as a rodent model of sensation seeking. *Behavioural Brain Research*, 226, 335-346. doi:10.1007/s00213-012-2907-6.

- Garavan, H., Morgan, R.E., Mactutus, C.F., Levitsky, D.A., Booze, R.M. y Strupp, B.J. (2000). Prenatal cocaine exposure impairs selective attention: Evidence from serial reversal and extradimensional shift tasks. *Behavioral Neuroscience*, *114*, 725-738. <http://dx.doi.org/10.1037/0735-7044.114.4.725>
- Garavan, H., Morgan, R.E., Mactutus, C.F., Booze, R.M., Strupp, B.J. (1997). Prenatal cocaine exposure alters performance in reversal learning and delayed spatial alternation (DSA) tasks; Assessment of inhibitory control, proactive interference and memory. *Neurotoxicology and Teratology*, *19*, 249-249. doi:10.1016/S0892-0362(97)82420-8
- García-fuster, M., Clinton, S. M., Watson, S. J. y Akil, H. (2009). Effect of cocaine on fas-associated protein with death domain in the rat brain: Individual differences in a model of differential vulnerability to drug abuse. *Neuropsychopharmacology*, *34*, 1123-1134. doi:<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2008.88>.
- Gaultney, J. F., Gingras, J. L., Martin, M. y DeBrule, D. (2005). Prenatal cocaine exposure and infants preference for novelty and distractibility. *The Journal of Genetic Psychology*, *166*, 385-406. doi:10.3200/GNTP.166.4.385-406
- Gendle, M.H., Strawderman, M.S., Mactutus, C.F., Booze, R.M., Levitsky, D.A. y Strupp, B.J. (2003). Impaired sustained attention and altered reactivity to errors in an animal model of prenatal cocaine exposure. *Developmental Brain Research*, *147*, 85-96. doi:10.1016/j.devbrainres.2003.10.002
- Geyer, M.E. y Moghaddam, B.(2002). Animal models relevant to schizophrenia disorders cap 50. En: *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. (pp. 689-701) Kenneth L. Davis, Dennis Charney, Joseph T. Coyle, and Charles Nemeroff. (Eds). New York: Lippincott Williams and Wilkins.
- Geyer, MA. y Markou, A. (1995). Animal models of psychiatric disorders. En: F.E. Bloom, D.J. Kupfer. (Eds). *Psychopharmacology -the 4th generation of progress*. (pp 787-798). New York: Raven
- Giedd, J.N., Blumenthal, J., Jeffries, N.O., Castellanos, F.X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A.C. y Rapaport, J.L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, *2*, 861-3. doi:10.1038/13158
- Glatt, S.J., Bolanos, C.A. Trksak, G.H., Crowder-Dupont, C. y Jackson, D. (2000). Prenatal cocaine exposure alters behavioral and neurochemical sensitization to amphetamine in adult rats. *Neuropharmacology*, *39*, 599-610. doi: 10.1016/S0028-3908(99)00181-1
- Golbach, T. (2005). The effects of prenatal cocaine exposure on the mutual regulation of attention in mother-infant dyads. Georgia State University. *ProQuest issertations and Theses*, 106. Recuperado de http://scholarworks.gsu.edu/psych_diss/5.

- Goodwin, G.A., Moody, C. A. y Spear, L.P. (1993). Prenatal cocaine exposure increases the behavioral sensitivity of neonatal rat pups to ligands active at opiate receptors. *Neurotoxicology and Teratology*, *15*, 425-431. doi:10.1016/0892-0362(93)90060-2
- Grace, S.L., Evindar, A. y Stewart, D.E. (2003). The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: a review and critical analysis of the literature. *Archives of Women's Mental Health*, *6*, 263-274. doi:10.1007/s00737-003-0024-6
- Grant, L.D. (1976). Research strategies for Behavioral Teratology studies. *Environmental Health Perspectives*, *18*, 85-94. doi: 10.2307/3428688
- Grathwohl, C., Dadmarz, M. y Vogel, W.H. (2001). Oral self-administration of ethanol and cocaine in rats. *Pharmacology*, *63*, 160-5. doi:http://dx.doi.org/10.1159/000056128.
- Greenberg, R. (2003). The role of neophobia and neophilia in the development of innovative behaviour of birds. En: S.M. Reader y K.N. Laland (Eds). *Animal Innovation* (pp.175-196). Nueva York: Cambridge University Press.
- Grewen, K., Burchinal, M., Vachet, C., Gouttard, S., Gilmore, J.H., Lin, W., Johns, J., Elam, M. y Gerig, G.(2014). Prenatal cocaine effects on brain structure in early infancy. *NeuroImage*, *101*, 114-123. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.070.
- Guccione, L., Djouma, E., Penman, J. y Paolini, A.G. (2013). Calorie restriction inhibits relapse behaviour and preference for alcohol within a two-bottle free choice paradigm in the alcohol preferring rat. *Physiology Behavior*, *17*, 110-111. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.11.011
- Guerriero, R.M., Rajadhyaksha, A., Crozatier, C., Giros, B., Nosten-Bertrand, M. y Kosofsky, B.E. (2005). Augmented constitutive CREB expression in the nucleus accumbens and striatum may contribute to the altered behavioral response to cocaine of adult mice exposed to cocaine in utero. *Developmental Neuroscience*, *27*, 235-48. doi: 10.1159/000085997
- Gulley, J.M., Billman, S.P. Gilliam, D.M. y George, F.R. (1999). Operant self-administration of ethanol in mice prenatally exposed to cocaine. *Journal Addictions*, *18*, 77-89. doi:10.1300/J069v18n03_08
- Haagen, K. (2014). Frontiers in the bioarchaeology of stress and disease: Cross-disciplinary perspectives from pathophysiology, human biology and epidemiology. *American Journal of Physical Anthropology*, *155*, 294-308. doi:10.1002/ajpa.22574
- Hamilton, L.R., Czoty, P.W. y Nader, M.A. (2011). Behavioral characterization of adult male and female rhesus monkeys exposed to cocaine throughout gestation. *Psychopharmacology*, *21*, 799-808. doi:10.1007/s00213-010-2038-x.
- Hancock, S. y Grant, V. (2009). Early maternal separation increases symptoms of activity-based anorexia in male and female rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *3*, 394-406. doi: 10.1037/a0014736

- Hansen-Trench, L.S. y Barron, S. (2005). Effects of neonatal alcohol and/or cocaine exposure on stress in juvenile and adult female rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 55–63. doi:10.1016/j.ntt.2004.10.001.
- Harrison, F.E., Reiserer, R.S., Tomarken, A.J. y McDonald, M.P.(2006). Spatial and nonspatial escape strategies in the Barnes Maze. *Learning & Memory*, 13, 809-819. doi:10.1101/lm.334306.
- Harvey, J. (2004). Cocaine effects on the developing brain: current status. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 751-764. doi: 10.1016/j.neubiorev.2003.11.006
- Hatalova, H., Radostova, D., Pistikova, A., Vales, K. y Stuchlik, A. (2014). Spatial reversal learning in chronically sensitized rats and in undrugged sensitized rats with dopamine D2-like receptor agonist quinpirole. *Frontiers in Behavioral Science*, 122, 1-13. doi:10.3389/fnbeh.2014.00122.
- Hecht, G.S., Spear, N.E. y Spear, L.P. (1998). Alterations in the reinforcing efficacy of cocaine in adult rats following prenatal exposure to cocaine. *Behavioral Neuroscience*, 112, 410-418. doi:10.1037/0735-7044.112.2.410
- Henry, J., Sloane, M. y Black-Pond, C. (2007). Neurobiology and Neurodevelopmental Impact of Childhood Traumatic Stress and Prenatal Alcohol Exposure. *Language, Speech & Hearing Services in Schools*, 38, 99-109. doi:10.1044/0161-1461(2007/010)
- Herlenius, E. y Lagercrantz, H.(2001).Neurotransmitters and neuromodulators during early human development. *Early Human Development*, 65, 21-37. doi:10.1016/S0378-3782(01)00189-X
- Herlenius, E. y Lagercrantz, H. (2004).Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Experimental Neurology*, 190, 8-21. doi:10.1016/j.expneurol.2004.03.027
- Hernandez, L. y Moro-Sanchez, M. A. (2009). Cocaína: farmacología. (Capítulo 12). En: *Drogodependencias: Farmacología, Patología, Psicología y Legislación*. (3ª ed.). (pp.189-206). Madrid: Médica Panamericana.
- Hertenstein, M.J., Verkamp, J.M., Kerestes, A.M. y Holmes, R.M. (2006). The communicative functions of touch in humans and non humans primates and rats. A review and synthesis of empirical research. *Genetic, Social and General Psychology Monographs*, 132, 5-94. doi:10.3200/MONO.132.1.5-94
- Hess, C.W., Hahn, M.E., Benno, R.H. y Schanz, N. (2002). Prenatal cocaine exposure alters maternal retrieval behavior in mice. *Behavioral Genetics*, 32, 259-266. doi:10.1023/A:1019776729821
- Heyser, C.J., Goodwin, G.A., Moody, C.A. y Spear, L.P. (1992).Prenatal cocaine exposure attenuates cocaine-induced odor preference in infant rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 42, 169-173. doi:10.1016/0091-3057(92)90461-n

- Heyser, C.J., Rajachandran, L., Spear, N.E. y Spear, L.P. (1994). Responsiveness to cocaine challenge in adult rats following prenatal exposure to cocaine. *Psychopharmacology Berlin Journal*, 116, 45-55. doi:10.1007/BF02244870
- Heyser, C.J., Spear, N.E. y Spear, L.P.(1995). Effects of prenatal exposure to cocaine on Morris water maze performance in adult rats. *Behavioral Neuroscience*, 109, 734-43. doi:10.1037/0735-7044.109.4.734
- Heyser, C.J., Miller, J.S., Spear, N.E. y Spear, L.P. (1992). Prenatal exposure to cocaine disrupts cocaine-induced conditioned place preference in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 14, 57-64. doi:10.1016/0892-0362(92)90029-A
- Hilakivi-Clarke, L.A., Turkka, J., Lister, R.G. y Linnoila, M. (1991). Effects of early postnatal handling on brain β -adrenoceptors and behavior in tests related to stress. *Brain Research*, 542, 286-292. doi:10.1016/0006-8993(91)91580-T
- Huber, J., Darling S., Park, K. y Soliman, K.F. (2001). Altered responsiveness to stress and NMDA following prenatal exposure to cocaine. *Physiology & Behavior*, 72, 181-188. doi:10.1016/s0031-9384(00)00410-8
- Hughes, R.N.(2007).Neotic preferences in laboratory rodents: issues, assessment and substrates. *Neuroscience Biobehavior Review*, 31, 441-464. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.11.004
- Hutchings, D. E., Fico, T.A. y Dow-Edwards, D.L. (1989). Prenatal cocaine: materna toxicity, fetal effects and locomotor activity in rat offspring. *Neurotoxicology and Teratology*, 11, 65-69. doi:10.1016/0892-0362(89)90087-1
- Inman-Wood, S. (1999). The effects of prenatal cocaine exposure on postnatal learning and memory in C57BL/6 mice. *ProQuest Dissertations and Theses*. Recuperado de <http://search.proquest.com/docview/304511757?accountid=45660>. (304511757).
- Inman-Wood, S., Williams, M., Morford, L. y Vorhees, Ch. (2000). Effects of prenatal cocaine on Morris and Barnes Maze tests of spatial learning and memory in the offspring of C57BL/6 mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 22, 547-557. [http://dx.doi.org/10.1016/S0892-0362\(00\)00084-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0892-0362(00)00084-2)
- Ising, M. y Holsboer, F. (2006). Genetics of stress response and stress-related disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8, 433-444. doi=10.1.1.289.8274&rep=rep1&type=pdf
- Izquierdo, A. y Jentsch, D. (2012). Reversal learning as a measure of impulsive and compulsive behavior in addictions. *Psychopharmacology*, 219, 607-620. doi:10.1007/s00213-011-2579-7.
- Jaworski, J., Francis, D., Brommer, C., Morgan, E. y Kuhar, M. (2005). Effects of early materna separation on ethanol intake, GABA receptors and metabolizing enzymes in adult rats. *Psychopharmacology*, 181, 8-15. doi:10.1007/s00213-005-2232-4

- Johns, J.M., Elliott, D.L., Hofler, V.E., Joyner, P.W., McMurray, M.S., Jarrett, T.M. Haslup, A.M., Middleton, C.L., Elliott, J.C. y Walker, C.H. (2005). Cocaine treatment and prenatal environment interact to disrupt intergenerational maternal behavior in rats. *Behavioral Neuroscience*, *119*, 1605-1618. doi:10.1037/0735-7044.119.6.1605
- Johns, J.M., Noonan, L.R., Li, L. y Pedersen, C.A. (1994). Effects of chronic and acute cocaine treatment on the onset of maternal behavior and aggression in Sprague-Dawley rats. *Behavioral Neuroscience*, *108*, 107-112. doi:10.1037/0735-7044.108.1.107
- Johns, J.M., Noonan, L.R., Zimmerman, L.I., Li, L., Pedersen, C.A. (1997). Effects of short- and long-term withdrawal from gestational cocaine treatment on maternal behavior and aggression in sprague-dawley rats. *Development Neurosciences*, *19*, 368-374. doi:10.1159/000111234
- Johns, J.M., Noonan, L.R., Zimmerman, L.I., McMillen, B.A., Means, L.W., Walker, Ch., Lubin Dameter, K.E., Nelson, C.J., Pedersen, C.A., Mason, G.A. y Lauder, J.M. (1998). Chronic Cocaine Treatment Alters Social/Aggressive Behavior in Sprague-Dawley Rat Dams and in Their Prenatally Exposed Offspring. En: J.A. Harvey, B. Kosofsky, (Eds). *Cocaine: Effects on the Developing Brain*. (pp. 399-404). New York: The New York Academy of Sciences.
- Johns, J.M., Means, M.J., Means, L.W., McMillen, B.A. Lambert, B.L. y Bauer, C.R. (2012). Developmental and behavioral consequences. *Journal of Perinatology*, *32*, 819-828. doi:10.1038/jp.2012.90.
- Julien, R.M., Advokat, C.L. y Comaty, J.E. (2008). *A primer of drug action*. (11ed.). New York: Worth Publishers.
- Kabir, Z.D., Katzman, A.C. y Kosofsky, B.E. (2013). Molecular mechanisms mediating a deficit in recall of fear extinction in adult mice exposed to cocaine in utero. *PLoS One*, *8*, e84165. doi:10.1371/journal.pone.0084165.
- Kalueff, A.V. y Tuohimaa, P. (2005). The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research. *Journal of Neuroscience Methods*, *143*, 169-177. doi:10.1016/j.jneumeth.2004.10.001
- Katzung, B.G. (2010). *Farmacología Básica y Clínica*. (11ª ed.). México: Mc Graw-Hill.
- Keegan, J., Parva, M., Finnegan, M., Gerson, A. y Belden, M. (2010). Addiction in Pregnancy. *Journal of Addictive Diseases*, *29*, 175-191. doi: 10.1080/10550881003684723.
- Keller, R.W., LeFevre, R., Raucci, J., Carlson, J.N. y Glick, S.D. (1996). Enhanced cocaine self-administration in adult rats prenatally exposed to cocaine. *Neuroscience Letters*, *205*, 153-156. doi:10.1016/0304-3940(96)12409-5

- Kelley, B.M. y Middaugh, L.D. (1996). Ethanol self-administration and motor deficits in adults C57BL/6J mice exposed prenatally to cocaine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 55, 75-584. doi:10.1016/s0091-3057(96)00289-4
- Kelley, B.M., Groseclose, C.H. y Middaugh, L.D. (1997). Prenatal cocaine exposure increases the reinforcing strength of oral ethanol in C57 mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 19, 391-398. doi:10.1016/S0892-0362(97)00022-6
- Killinger, C.E., Robinson, S. y Stanwood, G.D. (2012). Subtle biobehavioral effects produced by paternal cocaine exposure. *Synapse*, 66, 902-908. doi:10.1002/syn.21582.
- Kim, J. y Krall, J. (2006). Literature review: effects of prenatal substance exposure on infant and early childhood outcomes. Berkeley, Ca: National Abandoned Infants Assistance Resource Center, University of California at Berkeley.
- Kinsley, C.H., Turco, D., Bauer, A., Beverly, M., Wellman, J. y Graham. A.L. (1994). Cocaine alters the onset and maintenance of maternal behavior in lactating rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 47, 857-864. doi:10.1016/0091-3057(94)90288-7
- Kippin, T. E., Campbell, J. C., Ploense, K., Knight, C. P. y Bagley, J. (2015). Prenatal Stress and Adult Drug-Seeking Behavior: Interactions with Genes and Relation to Nondrug-Related Behavior. In *Perinatal Programming of Neurodevelopment* (pp. 75-100). New York: Springer. doi:10.1007/978-1-4939-1372-5_5
- Klanker, M., Feenstra, M. y Denys, D. (2013). Dopaminergic control of cognitive flexibility in humans and rats. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 201. doi:10.3389/fnins.2013.00201.
- Koob, G. F. (2006). The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. *Addiction*, 101, 23-30. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01586.x
- Kolb, B. y Gibb, R. (2015). Plasticity in the Prefrontal Cortex of Adult Rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 15. doi:10.3389/fncel.2015.00015
- Konsolaki, E. y Skaliora, I. (2015). Motor vs. cognitive elements of apparent “hyperlocomotion”: A conceptual and experimental clarification. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112, E3-E4. doi:10.1073/pnas.1413820112
- Korte, M. y De Boerd, S. (2003). A robust animal model of state anxiety: fear-potentiated behaviour in the elevated plus-maze. *European Journal of Pharmacology*, 463, 163-75. [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01279-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01279-2)
- Kosten, T., Miserendino, M. y Kehoe, P. (2000). Enhanced acquisition of cocaine self-administration in adult rats with neonatal isolation stress experience. *Brain Research*, 875, 44-50. doi:10.1016/s0006-8993(00)02595-6

- Kristal, M.B. (2009). The biopsychology of maternal behavior in nonhuman mammals. *ILAR Journal*, 50, 51-63. doi: 10.1093/ilar.50.1.51
- Kulkarni, S.K. y Dhir,A. (2007). Effect of various classes of antidepressants in behavioral paradigms of despair. *Progress Neuropsychopharmacological Biological Psychiatry*, 3, 1248-1254. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.05.002
- Kunko, M., Moyer, D. y Robinson, S.E. (1993). Intravenous gestational cocaine in rats: effects on offspring development and weanling. *Neurotoxicology and Teratology*, 15, 335- 344. doi:10.1016/0892-0362(93)90035-m
- Kunko, P. M., Wallace, M.J. y Robinson, S.E. (1996). Gestational cocaine and ethanol exposure alter spontaneous and cocaine-induced behavior in weanling rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 55, 559-564. doi:10.1016/s0091-3057(96)00283-3.
- Laarakker, M.C., Ohl, F. y Van Lith, H. A. (2008). Chromosomal assignment of quantitative trait loci influencing modified hole board behavior in laboratory mice using consomic strains, with special reference to anxiety-related behavior and mouse chromosome 19. *Behavior Genetics*, 38, 159-184. doi:10.1007/s10519-007-9188-6.
- Lambert, B.L. y Bauer, C.R. (2012). Developmental and behavioral consequences of prenatal cocaine exposure: a review. *Journal of Perinatology*, 32, 819–828. doi:10.1038/jp.2012.90.
- Laviola, G., Fiore, M., Loggi, G. y Alleva, E. (1994). Prenatal cocaine potentiates the effects of morphine in adult mice. *Neuropharmacology*, 33, 825-831. doi:10.1016/0028-3908(94)90122-8
- Lester, B. M., Lin, H., Degarmo, D.S., Fisher, P. A., Lagasse, L.L., Levine, T.P., Shankaran, S., Bada, H.S., Bauer, C. R., Hammond, J. A., Whitaker, T. M. y Higgins, R. D. (2012). Neurobehavioral disinhibition predicts initiation of substance use in children with prenatal cocaine exposure. *Drug Alcohol Dependence*, 126, 80-86. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.04.014.
- Lester, B.M. y Padbury, J. F. (2009). Third pathophysiology of prenatal cocaine exposure. *Developmental Neuroscience*, 31, 23-35. doi:10.1159/000207491.
- Levin, E.D. y Seidler, F.J. (1993). Sex-related spatial learning differences after prenatal cocaine exposure in the young adult rat. *Neurotoxicology*, 14, 23-28.
- Levine, S. (1956). A further study of infantile handling and adult avoidance learning. *Journal of Personality*, 25, 70-80. doi:10.1111/j.1467-6494.1956.tb01289.
- Levine, S. (1957). Infantile experience and the maturation of the pituitary adrenal axis. *Science*, 126, 1347. doi:10.1126/science.126.3287.1347
- Lewis, M.W. (2015). Cocaine-Exposed Toddler Caregiver Dyads during Free Play at 24 Months. En: *Society for Social Work and Research 19th Annual Conference: The Social and Behavioral Importance of Increased Longevity*. Sswr.

- Li, Z., Coles, C. D., Lynch, M. E., Hamann, S., Peltier, S., LaConte, S. y Hu, X. (2009). Prenatal cocaine exposure alters emotional arousal regulation and its effects on working memory. *Neurotoxicology and Teratology*, *31*, 342-348. doi:10.1016/j.ntt.2009.08.005.
- Lin, D. y Kellogg, C.K. (1996). Neonatal exposure to cocaine enhances the reward-potentiating properties of the drug in young adult animals. *Behavioral Neuroscience*, *110*, 791-801. doi:10.1037/0735-7044.110.4.791.
- Linares, T. J., Singer, L.T., Kirchner, H. L., Short, E. J., Min, M. Y., Hussey, P. y Minnes, S. (2006). Mental health outcomes of cocaine exposed children at 6 years of age. *Journal of Pediatric Psychology*, *31*, 85-97. doi:10.1093/jpepsy/jsj020.
- Lippard, E. C., Jarrett, T. M., McMurray, M. S., Zeskind, P. S., Garber, K. A., Zoghby, C. R., ... y Johns, J. M. (2015). Early postpartum pup preference is altered by gestational cocaine treatment: Associations with infant cues and oxytocin expression in the MPOA. *Behavioural Brain Research*, *278*, 176-185. doi:10.1016/j.bbr.2014.09.045
- Lizasoain, I., Moro, M.A. y Lorenzo, P. (2002). Cocaína: aspectos farmacológicos. *Adicciones*, *14*, 57-64.
- Llinas, R. (2003). *El cerebro y el mito del Yo. El papel de las neuronas y el comportamiento humanos*. Bogotá: Grupo Editorial Norma.
- Loredo-Abdala, A. Casas-Muñoz, A., Monroy-Llaguno, D.A. (2014). La cocaína: sus efectos en la mujer embarazada y en el producto de la gestación. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, *57*, 5-8.
- Lovallo, W.R. (2012). Early life adversity reduces stress reactivity and enhances impulsive behavior: implications for health behaviors. *International Journal of Psychophysiology*, *1*, 8-16. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.10.006
- Lucantonio, F., Stalnaker, T. A., Shaham, Y., Niv, Y. y Schoenbaum, G. (2012). The impact of orbitofrontal dysfunction on cocaine addiction. *Nature Neuroscience*, *15*, 358-66. doi:10.1038/nn.3014.
- Lynch, W.J., Roth, M.E. y Carroll, M.E. (2002). Biological basis of sex differences in drug abuse: Preclinical and clinical studies. *Psychopharmacology*, *164*, 121-137. doi:10.1007/s00213-002-1183-2
- Lyon, M. y McClure, W.O. (1994). Investigations of fetal development models for prenatal drug exposure and schizophrenia. Prenatal d-amphetamine effects upon early and late juvenile behavior in the rat. *Psychopharmacology*, *116*, 226-236. doi:10.1007/BF02245066
- Magalhães, A., Summavielle, T., Melo, P., Tavares, M.A. y Sousa, L.D. (2005). Prenatal cocaine exposure: effects on locomotor activity in rat offspring. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *19*, 767-773. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2004.12.043>

- Magri, R., Míguez, H., Parodi, V., Hutson, J., S., H., Menéndez, A., Koren, G. y Bustos, R. (2007). Consumo de alcohol y otras drogas en embarazadas. *Archives Pediatrics*, 78, 122-132.
- Malanga, C. J. y Kosofsky, B. E. (2003). Does drug abuse beget drug abuse? Behavioral analysis of addiction liability in animal models of prenatal drug exposure. *Developmental Brain Research*, 147, 47-57. doi:10.1016/j.devbrainres.2003.09.019.
- Malanga, C. J., Carlezon Jr. W.A. y Kosofsky, B.E. (2003). Prenatal cocaine exposure results in increased rewarding potency of cocaine in adult male but not female mice. *Biological Psychiatry*, 63, 214-221.
- Malanga, C.J., Pejchal, M., Kosofsky, B.E. (2007). Prenatal exposure to cocaine alters the development of conditioned place-preference to cocaine in adult mice. *Pharmacology Biochemistry and behavior*, 87, 462-471. doi:10.1016/j.pbb.2007.06.002
- Malanga, C.J., Ren, J.Q., Guerriero, R.M., Kosofsky, B.E. (2009). Augmentation of cocaine-sensitized dopamine release in the nucleus accumbens of adult mice following prenatal cocaine exposure. *Developmental Neuroscience*, 31, 76–89. doi:10.1159/000207496
- Malanga, C.J., Riday, T.T., Carlezon, W.A. y Kosofsky, B. (2008). Exposure to cocaine increases the rewarding potency of cocaine and selective dopaminergic agonists in adult mice. *Biological Psychiatry*, 63, 214-221. doi:10.1016/j.biopsych.2007.01.014PMCID: PMC2173697.
- Mandt, B.H., Johnston, N.L., Zahniser, N.R. y Allen, R.M. (2012). Acquisition of cocaine self-administration in male sprague-dawley rats: Effects of cocaine dose but not initial locomotor response to cocaine. *Psychopharmacology*, 219, 1089-1097. doi:10.1007/s00213-011-2438-6.
- Mandyam, C.D., Crawford, E.F., Eisch, A.J. Rivier, C. y Richardson, H.N.(2008). Stress experienced in utero reduces sexual dichotomies in neurogenesis, microenvironment, and cell death in the adult rat hippocampus. *Developmental Neurobiology*, 68, 575-589. doi:10.1002/dneu.20600
- Mantsch, J.R., Cullinan, W.E., Tang, L.C., Baker, D.A., Katz, E. S., Hoks, M.A. y Ziegler, D.R.(2007). Daily cocaine self-administration under long-access conditions augments restraint-induced increases in plasma corticosterone and impairs glucocorticoid receptor-mediated negative feedback in rats. *Brain Research Bulletin*, 1167, 101-111. doi:10.1016/j.brainres.2007.05.080
- Marmendal, M., Roman, E., Eriksson, C., Nylander, I. y Fahlke, C. (2004). Maternal separation alters maternal care, but has minor effects on behavior and brain peptides in adult offspring. *Deviation Psychobiology*, 45,140-152. doi: 10.1002/DEV.20027

- Marquardt, A. R., Ortiz-Lemos, L., Lucion, A. B. y Barros, H.M. (2004). Influence of handling or aversive stimulation during rats' neonatal or adolescence periods on oral cocaine self-administration and cocaine withdrawal. *Behavioural Pharmacology*, 15, 403-412.
- Martínez-Borrayo, J., González-Garrido, A., Gutiérrez-Padilla, A. y Gómez-Velázquez, F. (2006). Exposición intrauterina a drogas ¿deterioro determinista del desarrollo infantil? *CEAA Anuario de investigación en adicciones*, 7, 36-49.
- Martinez-Frias, M.L., Salvador-Peral, J., Peque-Álvarez, M. y Adan-Fernandez, A. (2005). Factores ambientales y malformaciones congénitas, aspectos epidemiológicos. Recuperado el 20 de Julio de 2010, disponible en:http://www.bduimp.es/archivo/conferencias/pdf/03-01_83_10025_05_Martinez_Factores_idc19455.pdf
- Martínez-Raga, J., Knecht, C., Ramírez, N. y Szerman, N. (2009) Sistemas de neurotransmisión glutamatérgica y adicción a la cocaína. Progresos en el tratamiento farmacológico. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 73, 63-72. Recuperado de http://www.spu.org.uy/revista/ago2009/02_TO_05.pdf.
- Maslova, L.N., Bulygina, V.V. y Amstislavskaya, T.G. (2010). Prolonged social isolation and social instability in adolescence in rats: immediate and long-term physiological and behavioral effects. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 40, 955-963. doi:10.1007/s11055-010-9352.
- Mayes, L.C., Feldman, R. y Granger, R.H. (1997). The effects of polydrug use with and without cocaine on mother infant interaction at 3 and 6 months. *Infant Behavior and Development*, 20, 489-502. doi:10.1016/S0163-6383(97)90038-2
- Mayes, L.C., Molfese, D.L., Key, A.P. y Hunter, N.C. (2005). Event-related potentials in cocaine-exposed children during a Stroop task. *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 797-813. doi:10.1016/j.ntt.2005.05.011
- Mayes, L.C. (2002). A behavioral teratogenic model of the impact of prenatal cocaine exposure on arousal regulatory systems. *Neurotoxicology and Teratology*, 24, 385-95. doi:10.1016/s0892-0362(02)00200-3.
- McCarthy, D.M., Kabir, Z.D., Bhide, P. G., Kosofsky, B. E. (2014). Effects of prenatal exposure to cocaine on brain structure and function. *Progress in Brain Research*, 211, 277-89. doi:10.1016/B978-0-444-63425-2.00012-X.
- McEwen, B.S. (2003). Early life influences on life-long patterns of behavior and health. Mental retardation and developmental disabilities. *Research Reviews*, 9, 149-154. doi:10.1002/mrdd.10074.
- McEwen, B.S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87, 873-904. doi:10.1152/physrev.00041.2006.

- McMurray, M. S. (2011). *A rodent model of cocaine's effect on the mother infant dyad*. (Order No. 3465053, The University of North Carolina at Chapel Hill). *ProQuest Dissertations and Theses. Recuperado de* <http://search.proquest.com/docview/883115430?accountid=45660>. (883115430).
- Meaney, M. J. (2001). Maternal Care, Gene expression and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 1161-1192. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.1161.
- Meaney, M. J. y Aitken, D.H. (1985). The effects of early postnatal handling on hippocampal glucocorticoid receptor concentrations: temporal parameters. *Developmental Brain Research*, 22, 301-304. doi:10.1016/0165-3806(85)90183-X
- Mechan, A. O., Moran, P. M., Elliott, M. J., Walf, F. Young, A. M., Joseph, M. H., Green, R. A. y Frye, D. (2007). A study of the effect of a single neurotoxic dose of 3, 4-methylene-dioxy-methamphetamine (MDMA; "ecstasy") on the subsequent long-term behaviour of rats in the plus maze and open field. *Psychopharmacology*, 159, 167-75. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s002130100900>.
- Mechan, A.O., Moran, P.M., Elliott, M.J., Young, A.M., Joseph, M.H. y Green, R.A. (2002). A comparison between dark agouti and sprague-dawley rats in their behaviour on the elevated plus-maze, open-field apparatus and activity meters, and their response to diazepam. *Psychopharmacology*, 159, 188-95. doi:10.1007/s002130100902.
- Melnick, S. (2001). Impairment of spatial learning following preweaning cocaine exposure in the adult rat. *Neurotoxicology and Teratology*, 23, 445-451. doi:10.1016/s0892-0362(01)00157-x .
- Mena, M., Corvalán, S. y Bedregal, P. (2002). Gastos en salud de hijos de consumidoras de pasta base de cocaína. *Revista médica de Chile*, 30, 1241-1248. doi:10.4067/S0034-98872002001100006
- Mena, M., Navarrete, P., Corvalán, S. y Bedregal, P. (2000). Drogadicción embrio-fetal por abuso de pasta base de cocaína durante el embarazo. *Revista médica de Chile*, 128, 1093-1100. doi:10.4067/s0034-98872000001000003
- Menke, A., Eichelkraut, A., Preis, L., Klengel, T., Rex-Haffner, M., Uhr, M., ... y Binder, E. B. (2011). Gender related differential response to dexamethasone in endocrine and immune measures in depressed patients and healthy controls. *Pharmacopsychiatry*, 21-A76. doi:10.1055/s-0031-1292517
- Meunier, J. y Maurice T. (2004). Beneficial effects of the sigma1 receptor agonists igmesine and dehydroepiandrosterone against learning impairments in rats prenatally exposed to cocaine. *Neurotoxicology and Teratology*, 26, 783-97. doi:10.1016/j.ntt.2004.07.003
- Michaels, C.C. y Holtzman, S.G. (2008). Early postnatal stress alters place conditioning to both μ - and κ -opioid Agonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*, 325, 313-318. doi:10.1124/jpet.107.129908.

- Miller, D.B. y Seidler, F.J. (1994). Prenatal cocaine eliminates the sex-dependent differences in activation observed in adult rats after cocaine challenge. *Brain Research Bulletin*, 33, 179-182. doi:10.1016/0361-9230(94)90248-8
- Minnes, S., Singer, L., Meeyoung, O.M., Miaoping, W., Lang, A. y Yoon, S. (2014). Effects of prenatal cocaine/polydrug exposure on substance use by age 15. *Drug and Alcohol Dependence*, 134, 201-210. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.09.031
- Mitra, J. (2003). Noradrenergic neurotransmission in the prefrontal cortex: Effects of prenatal cocaine exposure. (Doctoral Thesis) *ProQuest Dissertations and Theses*, 185-185. (Order No. 3109434, Yale University).
- Moisiadis, V.G. y Matthews, S.G. (2014). Glucocorticoids and fetal programming part 2: mechanisms. *Nature Reviews Endocrinology*, 10, 403-411. doi:10.1038/nrendo.2014.74
- Molina, V.A., Wagner, J.M., Spear, L.P. (1994). The behavioral response to stress is altered in adult rats exposed prenatally to cocaine. *Physiology & Behavior*, 55, 941-945. doi:10.1016/0031-9384(94)90083-3
- Moorthy-Madgula, R. Groshkova, T. y Mayet, S. (2011). Illicit drug use in pregnancy: effects and management. *Expert Review of Obstetrics y Gynecology*, 6, 1-14. doi:10.1586/eog.10.54
- Morrow, C. E., Accornero, V. H., Xue, L., Manjunath, S., Culbertson, J. L., Anthony, J. C. y Bandstra, E. S. (2009). Estimated risk of developing selected DSM-IV disorders among 5-year-old children with prenatal cocaine exposure. *Journal of Child and Family Studies*, 18(3), 356-364. doi:10.1007/s10826-008-9238-6.
- Muñoz-Marrón, E. y Periañez-Morales, J. A. (2012). *Fundamentos del aprendizaje y del lenguaje*. Barcelona: Editorial UOC.
- Murray, L.J. y Ranganath, C. (2007). The dorsolateral prefrontal cortex contributes to successful relational memory encoding. *Journal of Neuroscience*, 27, 5515-5522. doi:10.1523/JNEUROSCI.0406-07.2007
- Mustaka, A. y Kamenetzky, G. (2006). Alcoholismo y ansiedad: modelos animales. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 6, 343-364.
- Myers, M.M., Brunelli, S.A., Squire, J.M., Shindeldecker, R.D. y Hofer, M.A. (1989). Maternal behavior of SHR rats and its relationship to offspring blood pressures. *Developmental Psychobiology*, 22, 29-53. doi:10.1002/dev.420220104 ..
- Nakamura, M., Gao, S., Okamura, H. y Nakahara, D. (2011). Intrathecal cocaine delivery enables long-access self-administration with binge-like behavior in mice. *Psychopharmacology*, 213, 119-29. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00213-010-2021-6.
- National Institute on Drug Abuse NIDA. (2009). *NIDA info Facts: Crack and cocaine*. National Institute of Drug Abuse. Washington D.C. June 2009. Recuperado de www.nida.nih.gov/infofacts/.

- National Institute of Drug Abuse NIDA. (2012). Drugfacts: high school and youth trends. Recuperado de:
<http://www.drugabuse.gov/publications/term/114/Trends%20and%20Statistics>
- Navarrete, F., Pérez-Ortiz, J.M., Femenía, T., García-Gutiérrez, M.S., García-Payá, M.E., Leiva-Santana, C. y Manzanares, J. (2008). Métodos de evaluación de trastornos cognitivos en modelos animales. *Revista de Neurología*, *47*, 137-145.
- Nelson, C.J., Meter, K.E., Walker, C.H., Ayers, A.A. y Johns, J.M. (1998). A dose-response study of chronic cocaine on maternal behavior in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, *20*, 657-660. doi:10.1016/s0892-0362(98)00016-6.
- Nephew, B. y Febo, M. (2012). Effects of cocaine on maternal behavior and neurochemistry. *Current Neuropharmacology*, *10*, 53-63. doi: 10.1159/000207491
- Neuspiel, D.R., Hamel, S.C., Hochberg, E., Greene, J., Campbell, D.(1991). Maternal cocaine use and infant behavior. *Neurotoxicology Teratology*, *13*, 229-233. doi:10.1016/0892-0362(91)90015-O
- Nicolaidis, N.C., Kyratzi, E., Lamprokostopoulou, A., Chrousos, G.P. y Charmandari, E. (2015). Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, *22*, 6-19. doi:10.1159/000362736
- Nielsen, D.A., Utrankar, A., Reyes, J.A., Simons, D.D. y Kosten, T. (2012). Epigenetics of drug abuse: predisposition or response. *Pharmacogenomics*, *13*, 1149-1160. doi:10.2217/pgs.12.94
- Nnadi, C.U., Mimiko, O. A., McCurtis, H.L. y Cadet, J.L. (2005). Neuropsychiatric effects of cocaine use disorders. *Journal of the National Medical Association*, *97*, 1504-1515.
- Oberlin, B., Best, C., Matson, L., Henderson, A. y Grahame, N. (2011). Derivation and characterization of replicate high- and low-alcohol preferring lines of mice and a high-drinking crossed HAP line. *Behavior Genetics*, *41*, 288-302. doi:10.1007/s10519-010-9394-5.
- Office of Applied Studies (2007). Results from the 2006 National Survey on Drug Use and Health: National findings (DHHS Publication No. SMA 07-4293, NSDUH Series H-32).
- Olive, M. F., Koenig, H. N., Nannini, M. A. y Hodge, C.W. (2001). Stimulation of endorphin neurotransmission in the nucleus accumbens by ethanol, cocaine, and amphetamine. *The Journal of Neuroscience*, *21*, 1-5. doi=10.1.1.336.2239
- O'Tuathaigh, C.M., Babovic, D., O'Sullivan, G.J., Clifford, J.J., Tighe, O., Croke, D.T., Harvey, R. y Waddington, J.L. (2007). Phenotypic characterization of spatial cognition and social behavior in mice with 'knockout' of the schizophrenia risk gene neuregulin 1. *Neuroscience*, *147*, 18-27. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.03.051.

- Overstreet, D. H., Moy, S. S., Lubin, D. A., Gause, L. R., Lieberman, J. A. y Johns, J. M. (2000). Enduring effects of prenatal cocaine administration on emotional behavior in rats. *Physiology & Behavior*, *70*,149-156. doi:10.1016/s0031-9384(00)00245-6 .
- Palanza, P., Howdeshell, K.L., Parmigiani, S. y Vom-Saal, F.S. (2002). Exposure to a low dose of bisphenol a during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environmental Health Perspectives*, *110*, 415-422. doi:10.1289/ehp.02110s3415
- Panagiotaropoulos, T., Papaioannou, A., Pondiki, S., Prokopiou, A., Stylianopoulou, F. y Gerozissis, K. (2004). Effect of neonatal handling and sex on basal and chronic stress-induced corticosterone and leptin secretion. *Neuroendocrinology*, *79*,109-118. doi:10.1159/000076633.
- Peña-Oliver, Y.(2007). El enriquecimiento ambiental en ratas: efectos diferenciales en función del sexo. (Tesis doctoral. Universidad de Barcelona. Departamento de Biología Celular. España). Recuperada de <http://ddd.uab.cat/pub/tesis/2007/tdx-1031107-64745/ypo1de1.pdf>
- Pereira, M. y Ferreira, A. (2015). Affective, Cognitive and Motivational Processes of Maternal Care. En: *Perinatal Programming of Neurodevelopment* (pp. 199-217). New York: Springer.
- Peris, J., Coleman-Hardee, M. y Millard, W.J. (1992). Cocaine in utero enhances the behavioral response to cocaine in adult rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *42*, 509-515. doi:10.1016/0091-3057(92)90146-7.
- Perry, J.L. y Carroll, M.E.(2008).The role of impulsive behavior in drugabuse. *Psychopharmacology*, *200*, 1-26. doi:10.1007/s00213-008-173-0.
- Poehlmann, J. y Fiese, B.H.(2001). The interaction of materna and infant vulnerabilities on developing attachment relationships. *Developmental Psychopathology*, *13*, 1-11. doi: 10.1017/S0954579401001018 .
- Porsolt, R.D. (2000). Animal models of depression: utility for transgenic research. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*, 53-58. doi:10.1515/REVNEURO.2000.11.1.53
- Quiñones-Jenab, V., Batel, P., Schlussman, S.D., Ho, A. y Kreek, M.J. (1997). Cocaine impairs maternal nest building in pregnant rats. *Pharmacology Biochemist Behavior*, *58*, 1009-1013. doi:10.1016/S0091-3057(97)00311-0.
- Ramos, A.(2008).Animal models of anxiety: do I need multiple tests?.*Trends in Pharmacological Sciences*, *10*, 493-498. doi:10.1016/j.tips.2008.07.005
- Rasmussen, C. (2005). Executive functioning and working memory in fetal alcohol spectrum disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *29*, 1359-1367. doi:10.1097/01.alc.0000175040.91007.d0

- Ren, J., Malanga, C. J., Tabit, E. y Kosofsky, B.E. (2004). Neuropathological consequences of prenatal cocaine exposure in the mouse. *International Journal of Developmental Neuroscience : The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 22, 309-320. doi:10.1016/j.ijdevneu.2004.05.003
- Ribeiro, C.A.S. y Pupo, A. S. (2015). Involvement of α 1B-adrenoceptors in the anti-immobility effect of imipramine in the tail suspension test. *European Journal of Pharmacology*. 750, 39-42. doi:10.1016/j.ejphar.2015.01.010
- Richardson, G.A., Goldschmidt, L., Larkby, C. y Day, N.L.(2013) Effects of prenatal cocaine exposure on child behavior and growth at 10 years of age. *Neurotoxicology and Teratology*, 40, 1-8. doi:10.1016/j.ntt.2013.08.001.
- Riezzo, I., Fiore, C., De Carlo, D., Pascale, N., Neri, M., Turillazzi, E. y Fineschi, V. (2012). Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. *Current Medicinal Chemistry*, 19, 5624-5646. doi:10.2165/00129784-200909030-00005.
- Riley, E.P. y Foss, J.A. (1991). Exploratory behavior and locomotor activity: a failure to find effects in animals prenatally exposed to cocaine. *Neurotoxicology and Teratology*, 13, 553–558. doi:10.1016/0892-0362(91)90065-5.
- Ripley, T.L. y Stephens, D.N. (2011). Critical thoughts on current rodent models for evaluating potential treatments of alcohol addiction and withdrawal. *British Journal Pharmacology*, 164, 1335-1356. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01406.x.
- Ripoll, N., David, D.J., Dailly, E., Hascoet, M. y Bourin, M. (2003). Antidepressant-like effects in various mice strains in the tail suspension test. *Behavioral Brain Research*, 143, 193-200. doi:10.1016/S0166-4328(03)00034-2.
- Robey, A., Buckingham-Howes, S., Salmeron, B.J., Black, M.M., Riggins, T., (2014). Relations among prospective memory, cognitive abilities, and brain structure in adolescents who vary in prenatal drug exposure. *Journal of Experimental Child Psychology*, 127, 144-162. doi:10.1016/j.jecp.2014.01.008.
- Robison, A. y Nestler, J. (2011). Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Neuroscience*, 12, 623-637. doi:10.1038/nrn3111
- Rocha, B.A., Mead, N. y Kosofsky, E. (2002). Increased vulnerability to self-administer cocaine in mice prenatally exposed to cocaine. *Psychopharmacology*, 163, 221-229. doi:10.1007/s00213-002-1140-0.
- Rodgers, R.J., Cao, B.J., Dalvi, A. y Holmes, A. (1997). Animal models of anxiety: an ethological perspective. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 30, 289-304. doi:10.1590/S0100-879X1997000300002
- Roedel, A., Storch, C., Holsboer, F. y Ohl, F. (2006). Effects of light or dark phase testing on behavioural and cognitive performance in DBA mice. *Laboratory Animals*, 40, 371-381. doi:10.1258/002367706778476343

- Rosenzweig, M.R., Krech, D., Bennett, E.L. y Diamond, M.C. (1962). Effects of environmental complexity and training on brain chemistry and anatomy: a replication and extension. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 55, 429-437. <http://dx.doi.org/10.1037/h0041137>
- Ross, E.J., Graham, D.L., Money, K.M. y Stanwood, G.D. (2015). Developmental consequences of fetal exposure to drugs: what we know and what we still must learn. *Neuropsychopharmacology*, 40, 61-87. doi:10.1038/npp.2014.147
- Roth, M.E., Cosgrove, K.P. y Carroll, M.E. (2004). Sex differences in the vulnerability to drug abuse: a review of preclinical studies. *Neurosciences Biobehavioral Review*, 28, 533-46. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.08.001.
- Rubio, G., López-Trabada, J.R., Pascual, J. y López-Muñoz, F. (2007). Utilización de las drogas de abuso en el tratamiento de las enfermedades mentales (II). En: F. López-Muñoz y C. Álamo (Eds.), *Historia de la Psicofarmacología. La consolidación de la psicofarmacología como disciplina científica: aspectos ético-legales y perspectivas de futuro* (pp. 1095-1132). Madrid: Editorial Médica Panamericana S. A.
- Salas, S.P., Giacaman, A., Romero, W., Downey, P., Aranda, E., Mezzano, D. y Vio, C.P. (2007). Pregnant rats treated with a serotonin precursor have reduced fetal weight and lower plasma volume and kallikrein levels. *Hypertension*, 50, 773-779. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.094540.
- Salas-Ramírez, K.Y., Frankfurt, M., Alexander, A., Luine, V.N. y Friedman, E. (2010). Prenatal cocaine exposure increases anxiety, impairs Cognitive function and increases dendritic spine density in adult rats: influence of sex. *Neuroscience*, 169, 1287-1295. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.04.067
- Salomons, A., Van Luijk, J., Reinders, N., Kirchhoff, S., Arndt, S. y Oh, F. (2010). Identifying emotional adaptation: behavioural habituation to novelty and immediate early gene expression in two inbred mouse strains. *Genes, Brain and Behavior*, 9, 1-10. doi:10.1111/j.1601-183X.2009.00527.x
- SAMHSA. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2013). Results from the (2012) National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings, NSDUH Series H-46, HHS Publication No. (SMA) 13-4795. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Recuperado de <http://store.samhsa.gov/home>.
- SAMHSA. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2011). Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. NSDUH Series H-41, HHS Publication No. (SMA) 11-4658. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; Recuperado de <http://www.samhsa.gov/data/NSDUH/2k10NSDUH/2k10Results.htm>.

- Sasaki,A., Constantino,A., Panc,P., Kupferschmidt,D.A., McGowana, P.O. y Erba, S. (2014). Cocaine exposure prior to pregnancy alters the psychomotor response to cocaine and transcriptional regulation of the dopamine D1 receptor in adult male offspring. *Behavioural Brain Research*, 265, 163-170. doi:10.1016/j.bbr.2014.02.017.
- Schramm-Sapyta, N., Pratt, A. R. y Winder, D. G. (2004). Effects of periadolescent versus adult cocaine exposure on cocaine conditioned place preference and motor sensitization in mice. *Psychopharmacology*, 173, 41-48. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00213-003-1696-3
- Seeger, T., Fedorova, I., Zheng, F., Miyakawa, T., Koustova, H., Gomeza, J., Basile, A., Alzheimer, C., Wess, J. (2004). M2 muscarinic acetylcholine receptor knock-out mice show deficits in behavioral flexibility, working memory, and hippocampal plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 24, 10117-10127. doi:10.1016/j.neulet.2008.04.013.
- Shettleworth, S. J. (2010). *Cognition, evolution and behavior*. New York: Oxford University Press.
- Siegel, D. (2001). Toward an interpersonal neurobiology of the developing mind: attachment relationships “mindsight” and neural integration. *Infant Mental Health Journal*, 22, 67-94. doi:10.1002/1097-0355(200101/04)22:1<67::AID-IMHJ3>3.0.CO;2-G.
- Silverman, M. (1978) *Animal Behavior, in the laboratory*. New York: Lancet
- Simpson, J. (2011). *The Influence of Housing, Sex and Strain on Baseline and Drug-Induced Behavioural and Neurochemical Parameters in the Rat*. (Doctoral Thesis) School of Medicine, Department of Pharmacology and Therapeutics, National University of Ireland, Galway, Ireland. Recuperado de: http://aran.library.nuigalway.ie/xmlui/bitstream/handle/10379/3876/thesis%20resubmission_new%20appendix%20OCT%202013-1.pdf?sequence=5
- Simpson, J. y Kelly, J. P. (2011). The impact of environmental enrichment in laboratory rats behavioural and neurochemical aspects. *Behavioural Brain Research*, 222, 246-64. doi:10.1016/j.bbr.2011.04.002.
- Singer, L.T., Minnes, S., Short, E., Arendt, R., Farkas, K., Lewis, B., Klein, N., Russ, S. y Min, M. (2004). Cognitive Outcomes of Preschool Children with Prenatal Cocaine Exposure. *The JAMA Network*, 291, 2448-2456. doi:10.1001/jama.291.20.2448
- Sinha, R. (2008). Chronic stress, drug use and vulnerability to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141, 105-130. doi:10.1196/annals.1441.030.
- Sithisarn, T., Bada, H. S., Dai, H., Randall, D. C. y Legan, S. J. (2011). Effects of perinatal cocaine exposure on open field behavior and the response to corticotropin releasing hormone (CRH) in rat offspring. *Brain Research*, 1370, 136-144. doi:10.1016/j.brainres.2010.11.024

- Slesnick, N., Feng, X., Brakenhoff, B. y Brigham, G.S. (2014). Parenting under the influence: The effects of opioids, alcohol and cocaine on mother-child interaction. *Addictive Behaviors*, 39, 897-900. doi:10.1016/j.addbeh.2014.02.003
- Sobrian, S.K. y Holson, R.R. (2011). Social behavior of offspring following prenatal cocaine exposure in rodents: a comparison with prenatal alcohol. *Frontiers in Psychiatry*, 2, 66. doi: 10.3389/fpsy.2011.00066.
- Sobrian, S. K., Johnston, M., Wright, J., Kuhn, D. y Ameis, K. (2008). Prenatal nicotine and/or cocaine differentially alters nicotine-induced sensitization in aging offspring. *Annals New York Academy of Sciences*, 1139, 466-77. doi:10.1196/annals.1432.045.
- Sobrian, S.K., Burton, L.E., Robinson, N.L., Ashe, W.K., James, H., Stokes, D.L. y Turner, L.M. (1990). Neurobehavioral and immunological effects of prenatal cocaine exposure in rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 35, 617-629. doi:10.1016/0091-3057(90)90299-W
- Sobrian, S.K., Marr, L. y Ressler, K. (2003). Prenatal cocaine and/or nicotine exposure produces depression and anxiety in aging rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27, 501-18. doi:10.1016/S0278-5846(03)00042-3
- Spanagel, R. (2003). Alcohol addiction research: from animal models to clinics. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17, 507-518. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6918(03)00031-3
- Stamatakis, A., Kalpachidou, T., Raftogianni, A., Zografou, E., Tzanou, A., Pondiki, S. y Stylianopoulou, F. (2015). Rat dams exposed repeatedly to a daily brief separation from the pups exhibit increased maternal behavior, decreased anxiety and altered levels of receptors for estrogens (ER α , ER β), oxytocin and serotonin (5-HT $1A$) in their brain. *Psychoneuroendocrinology*, 52, 212-228. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.11.016.
- Stewart, A.M. y Kalueff, A.V. (2015). Developing better and more valid animal models of brain disorders. *Behavioural brain research*, 276, 28-31. doi:10.1016/j.bbr.2013.12.024
- Stromberg, M.F., Sengpiel, T., Mackler, S.A., Volpicelli, J.R., O'Brien, C.P. y Vogel, W.H. (2002). Effect of naltrexone on oral consumption of concurrently available ethanol and cocaine in the rat. *Alcohol*, 28, 169-179. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0741-8329(02)00280-X
- Szyf, M. (2014). Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics. *Trends in Molecular Medicine*, 21, 134-144. doi:10.1016/j.molmed.2014.12.004

- Tammimäki, A., Forsberg, M.M., Karayiorgou, M., Gogos, J.A. y Männistö, P.T. (2008). Choice oral ethanol self-administration in catechol- *o*-methyltransferase gene-disrupted male mice. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, *103*, 297-304. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00267.x.
- Téllez-Mosquera, J. y Cote-Menéndez, M. (2005). Efectos toxicológicos y neuropsiquiátricos producidos por consumo de cocaína. *Revista Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia*, *53*, 10-26.
- Thompson, B.L., Levitt, P. y Stanwood, G. (2005). Prenatal cocaine exposure specifically alters spontaneous alternation behavior. *Behavioural Brain Research*, *164*, 107-116. doi:10.1016/j.bbr.2005.06.010
- Tilakaratne, N., Cai, G. y Friedman, E. (2001). Attenuation of cocaine-induced genomic and functional responses in prenatal cocaine-exposed rabbits. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *69*, 225-232. doi:10.1016/S0091-3057(01)00534-2
- Toth, M. (2015). Mechanisms of non-genetic inheritance and psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, *40*, 129-140. doi:10.1038/npp.2014.127
- Treadwell, S.D. y Robinson, T.G. (2007). Cocaine use and stroke. *Postgraduate Medical Journal*, *83*, 389-394. doi:10.1136/pgmj.2006.055970.
- Trksak, G.H., Glatt, S.J., Mortazavi, F. y Jackson, D. (2007). A meta-analysis of animal studies on disruption of spatial navigation by prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, *29*, 570-577. doi:10.1016/j.ntt.2007.06.003.
-
- Ukeje, I., Bendersky, M., & Lewis, M. (2001). Mother-infant interaction at 12 months in prenatally cocaine-exposed children. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *27*, 203-224. doi: 10.1081/ADA-100103706
- UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime. (2000). *World Drug Report* (United Nations publication, Sales No. GVE.00.0. 10. Recuperado de: http://www.unodc.org/documents/wdr2000/World_Drug_Report_2000_web.pdf.
- UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime. (2011). *World Drug Report* (United Nations Publication, Sales No. E.11.XI.10). Recuperado de: http://www.unodc.org/documents/wdr2011/World_Drug_Report_2011_web.pdf.
- UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime. (2012). *World Drug Report*. (United Nations publication, Sales No. E.12.XI.1. Recuperado de: http://www.unodc.org/documents/wdr2012/World_Drug_Report_2012_web.pdf.
- UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime. (2013). *World Drug Report*. (United Nations publication, Sales No. E.13.XI.1. Recuperado de: http://www.unodc.org/documents/wdr2013/World_Drug_Report_2013_web.pdf.

- UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime. (2014). *World Drug Report*. (United Nations publication, Sales No. E.14.XI.7). Recuperado de: http://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf. Mayo 8 de 2014
- UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. (2005). Global Illicit Drug Trends. Recuperado de <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2005.html>
- Vallee, M., Maccari, S., Dellu, F., Simon, H., Lemoal, M. y Mayo, W. (1999). Long-term effects of prenatal stress and postnatal handling on age-related glucocorticoid secretion and cognitive performance: A longitudinal study in the rat. *European Journal of Neuroscience*, *11*, 2906-2906. doi:10.1046/j.1460-9568.1999.00705.x
- Vazquez, V., Penit-Soria, J., Durand, C., Besson, M., Giros, B. y Daugé, V. (2005). Maternal deprivation increases vulnerability to morphine dependence and disturbs the enkephalinergic system in adulthood. *Journal of Neuroscience*, *25*, 4453-4462. doi:10.1523/JNEUROSCI.4807-04.2005
- Vorhees, C.V., Reed, T.M., Acuff-Smith, K.D., Schilling, M.A., Cappon, G.D., Fisher, J.E. y Pu, C. (1995). Long-term learning deficits and changes in unlearned behaviors following in utero exposure to multiple daily doses of cocaine during different exposure periods and maternal plasma cocaine concentrations. *Neurotoxicology and Teratology*, *17*, 253-264. doi:10.1016/0892-0362(94)00061-H
- Walf, A. y Frye, Ch. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, *2*, 322-328. doi:10.1038/nprot.2007.44.
- Wang, W., Nitulescu, I., Lewis, J.S., Lemos, J.C., Bamford, I.J., Posielski, N.M., Storey, G.P., Phillips, P.E. y Bamford, N.S. (2013) Overinhibition of corticostriatal activity following prenatal cocaine exposure. *Annals of Neurology*, *73*, 355-69. doi:10.1002/ana.23805.
- Wang, Z. y Storm, D.R. (2011). Maternal behavior is impaired in female mice lacking type 3-adenylyl cyclase. *Neuropsychopharmacology*, *36*, 772-781. doi: 10.1038/npp.2010.211.
- West, M.J. y King, A.P. (1987). Setting nature and nurture into an ontogenetic niche. *Developmental Psychobiology*, *20*, 549- 62. doi:10.1002/dev.420200508
- Wickham, M. E., Senthilselvan, A., Wild, T. C., Hoglund, W. L., & Colman, I. (2015). Maternal depressive symptoms during childhood and risky adolescent health behaviors. *Pediatrics*, *135*, 59-67. doi:10.1542/peds.2014-0628
- Williams, S.K. y Johns, J.M. (2014). Prenatal and gestational cocaine exposure: Effects on the oxytocin system and social behavior with implications for addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *119*, 10-21. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2013.07.004

- Williams, S.K., Barber, J.S., Jamieson-Drake, A., Enns, J.A., Townsend, L.B., Walker, C.H. y Johns, J.M. (2012). Chronic cocaine exposure during pregnancy increases postpartum neuroendocrine stress responses. *Journal of Neuroendocrinology*, *24*, 701-711. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02291.x>
- Williams, S.K., Lauder, J.M. y Johns, J.M.(2011).Prenatal cocaine disrupts serotonin signaling-dependent behaviors: Implications for sex differences, early stress and prenatal SSRI exposure. *Current Neuropharmacology*, *9*, 478-511. doi:10.2174/157015911796557957
- Willner, P., Muscat, R. y Papp, M. (1992). Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neuroscience Biobehavior Review*, *16*, 525-534. doi:10.1016/S0149-7634(05)80194-0 .
- Youngstrom, I.A. y Stowbridge, B.W. (2012). Visual landmarks facilitate rodent spatial navigation in virtual reality environments. *Learning & Memory*, *19*, 84-90. doi:10.1101/lm.023523.111.
- Zvolensky, M. y Schmidt, N. B. (2004). Anxiety and substance use disorders: introduction to the special series. *Journal of Anxiety Disorders*, *18*, 1-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.janxdis.2003.07.002>