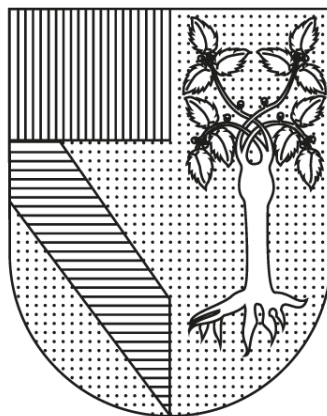


UNIVERSIDAD PANAMERICANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE PSICOLOGÍA



“Diferencias por sexo en la respuesta de ansiedad y depresión en un modelo animal de estrés postraumático”

TESIS PROFESIONAL
QUE PRESENTAN
Cedeño Casillas, Jimena
Mercado López, Eduardo
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTAS EN
NEUROPSICOLOGÍA

DIRECTORA DE TESIS: DRA. ERIKA MONSERRAT ESTRADA CAMARENA
CODIRECTORA DE TESIS: DRA. NELLY MARITZA VEGA RIVERA

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO

2023

Índice

Resumen	1
Introducción	3
Marco teórico	5
Estrés Postraumático	5
Estrés	5
Trauma	6
Criterios clínicos y características del Trastorno de Estrés postraumático	7
Hormonas en el estrés postraumático	10
Modelos Animales	12
Relevancia de los estudios en animales	12
Ciclo estral y sus mediciones	12
Antecedentes	14
Estudios sobre hormonas y TEPT	14
Estudios en animales del Trastorno de Estrés postraumático	16
Pruebas conductuales	17
Planteamiento del problema	19
Objetivos	21
General	21
Específicos	21
Hipótesis/Supuestos	22
Definición de Variables/Categorías	22
Método	23
Diseño de estudio	23
Participantes	23
Procedimiento	24
Instrumentos	26
Análisis de los datos	29
Resultados	30
Prueba de campo abierto	30
Laberinto elevado en cruz	34
Splash test	35
Nado forzado	38
Niveles hormonales	39
Discusión	41
Conclusión	47
Referencias	49

Diferencias por sexo en la respuesta de ansiedad y depresión en un modelo animal de estrés postraumático

Resumen

Antecedentes: El trastorno de estrés postraumático (TEPT) es un trastorno psiquiátrico crónico que se desarrolla después de la exposición a un trauma severo. Las mujeres suelen presentar el trastorno con mayor frecuencia, lo cual se llega a explicar tanto por el tipo de trauma al que se enfrentan, como por un posible correlato hormonal.

Objetivo: En el presente trabajo se buscó determinar las diferencias en la respuesta conductual en pruebas de depresión y ansiedad experimental tras la exposición al estrés traumático entre ratones hembra en niveles hormonales altos y bajos, y ratones macho.

Método: Se llevó a cabo un protocolo de estrés traumático utilizando una caja Ugo Basile en un grupo de machos y hembras (las cuales se dividieron en grupos de hormona alta y hormona baja), posteriormente se observó los efectos del protocolo realizando pruebas conductuales de ansiedad (prueba de campo abierto y laberinto elevado en cruz) y depresión (splash test y prueba de nado forzado) en el grupo expuesto al estrés y un grupo control. Finalmente, se analizaron las diferencias estadísticas con pruebas de ANOVA de dos vías.

Resultados: Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta al estrés entre hembras de hormona baja y machos, mostrando una mayor respuesta tipo-ansiedad visible en todas las pruebas conductuales. Por otro lado, en la prueba de nado forzado, se logra observar una mayor respuesta tipo- depresión en los machos.

Conclusiones: Existen diferencias conductuales entre machos y hembras, tanto en hormona baja como hormona alta, y se observaron diferentes estrategias de afrontamiento. Por un lado, los machos muestran conductas pasivas de inmovilidad relacionadas tanto a depresión como ansiedad, mientras que las hembras presentan conductas de hiperactividad relacionadas a ansiedad, así como inmovilidad relacionada a depresión.

Palabras clave: trauma, estrés postraumático, hormonas, ansiedad, depresión.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2013 estima en un estudio que un 3,6% de la población mundial ha sufrido trastorno de estrés postraumático (TEPT) en el último año (Acuña et al., 2022).

En el ámbito clínico y experimental se ha visto una prevalencia mayor del TEPT en mujeres que en hombres, sin embargo existe una heterogenia tanto etiológica como de características de este padecimiento que vuelven muy diversas sus cualidades particulares y sintomatología clínica. Esto abre el panorama a la necesidad de explorar diferentes variables que afecten el desarrollo de este trastorno, entre ellas el componente biológico, principalmente las hormonas gonadales (Arenas & Puigcerver, 2009).

En la investigación biológica se han analizado los efectos hormonales de diversos sistemas neurológicos, endocrinos, de neurotransmisión, entre otros que permiten un grado de vulnerabilidad y cambios de severidad del padecimiento donde se han detectado variaciones en hormonas metabólicas, efectos en órganos como el corazón, los pulmones, el hígado, así como los efectos de niveles de hormonas sexuales y cómo podrían afectar al desarrollo de TEPT, donde se han evaluado efectos conductuales con correlaciones de los niveles hormonales. Sin embargo, estos estudios han sido en poblaciones muy específicas (desastres naturales, veteranos de guerra, médicos, etc.) y centradas en hombres, por lo que la literatura requiere una investigación más profunda sobre las variaciones endocrinas de mujeres, pues es complicado su análisis, así como comparativas a los dimorfismos sexuales, estudios entre hombres y mujeres o bien machos y hembras (Kornfield et al 2018; Arenas & Puigcerver, 2009). Estas diferencias sexuales no solo se dan a nivel hormonal, sino también a los órganos y al cerebro, lo que nos puede ayudar a

indicar diferentes formas de activación y conductas en el TEPT a partir de los estrógenos, cortisol y testosterona, así como por la alopregnanolona y las enzimas que la sintetizan alterando otros procesos fisiológicos dependientes del ciclo estral (Estrada et al. 2011; Phillip, 2021) .

Por lo anterior y reconociendo el incremento de la probabilidad de sufrir eventos estresantes con efectos traumáticos, se puede considerar que una investigación de esta naturaleza es pertinente hoy en día. Además, dados los eventos sanitarios que han tomado lugar en los últimos años, es vital el obtener información de sus posibles consecuencias en el desarrollo de TEPT sin poner en riesgo a la población general y sobre todo al personal de salud que pretende estudiar temas de esta área, por ello el recurrir a investigación básica no sólo nos permite obtener resultados homogéneos a las variables y con un amplia gama de aplicaciones, sino que nos permite plantear hipótesis puntuales y comprensible al momento de llegar al acercamiento con humanos.

Marco teórico

Estrés Postraumático

Estrés

Los términos del estrés son muy variados y complejos de explicar debido a que requieren la definición del estímulo estresor, el proceso fisiológico y perceptual, la respuesta al propio estímulo y sus efectos en el cuerpo humano, no sólo en términos biológicos, sino también implica a los campos de la psicología, social y ambiental (Lu et al., 2021). Para esta tesis nos enfocaremos en los procesos neurofisiológicos, endocrinos y psicológicos de estos efectos.

Anteriormente, el estrés era usado para referirse a la activación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y a la respuesta compensatoria del sistema simpático cuando la homeostasis se veía amenazada por estimulación fisiológica o psicológica (Lu et al., 2021). La homeostasis se refiere a la tendencia de un sistema, en este caso el organismo del individuo, por mantener la estabilidad, sin embargo, este sistema es dinámico porque requiere sensación, percepción, sistemas hormonales, simpáticos y parasimpáticos, entre muchos otros factores del organismo (Koolhaas et al., 2011).

Además de esto, en la literatura actual se refieren dos tipos de estrés a partir de los efectos en el organismo, entre ellos el componente psicológico, los cuales son: 1) eustrés, que se caracteriza porque la homeostasis está siendo afectada en niveles moderados por el estresor lo que potencia su capacidad de equilibrio y es beneficioso para la salud, y 2) distrés, que es un estado donde la homeostasis se encuentra altamente comprometida por un estresor lo que desregula aún más el estado de equilibrio y afecta la salud del individuo (Lu et al., 2021).

Es importante, para el estrés (cualquiera de ambos tipos), considerar el grado de control percibido que tiene el sujeto ante el estímulo aversivo y qué tanto se puede predecir el estresor para poder definir el tipo de estrés, donde el anticipar la situación produce un incremento en la concentración de corticosterona y en los niveles de noradrenalina como respuesta para la movilización física que afronte la fuente del estrés y sus efectos en el organismo (Koolhaas et al., 2011).

También debemos considerar la intensidad del estresor, lo que se puede traducir en las consecuencias potenciales para el bienestar de la vida, existiendo así dos extremos: el bienestar o sensación de seguridad, o en muchos casos como lo sería un evento traumático que puede ser a causa de algo incontrolable, impredecible y una situación amenazante para la vida (Koolhaas et al., 2011).

Finalmente, debemos considerar los efectos alostáticos y la carga alostática del organismo, que son todos los procesos por los cuales se logra la estabilidad por anticipación de características y cualidades psicológicas, endocrinas y orgánicas, para poder regresar al estado homeostático antes mencionado por diversos puntos de comienzo, donde 1) es hacerle frente al estresor y 2) regresar al punto base del sistema (Lu et al., 2021; Koolhaas et al., 2011).

Trauma

El trauma es un tipo de estrés, definido como un evento aterrador, peligroso o violento que es una amenaza para la vida o la integridad del ser que lo está experimentando, donde este se puede desarrollar siendo testigo, conocedor del suceso o víctima, tanto de un evento traumático agudo o una exposición repetida a los eventos estresantes (DSM-5, 2014; The National Child Traumatic Stress Network, 2018).

En México se ha observado que el 68% de la población adulta urbana ha estado expuesta a al menos un suceso estresante a lo largo de su vida y de estos, el 33% ha estado expuesto a 3 o más eventos. Asimismo, se ha sugerido que existe una prevalencia de hechos traumáticos vividos de entre el 40 y 60% en la población general, de los cuales entre el 1 y el 8% desarrollará TEPT. Cabe destacar que la presencia de dicho trastorno se da con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, con una prevalencia del 2.3% en mujeres y 0.49% en hombres (Acuña et al., 2022; Roldán, et al., 2017; Kornfield, et al., 2019)

Criterios clínicos y características del Trastorno de Estrés postraumático

El TEPT es un trastorno psiquiátrico crónico que se desarrolla después de una exposición a trauma severo, al cual se le asocian memorias intrusivas, problemas de sueño, reacciones disociativas, evitación a estímulos relacionados al trauma, humor y cognición negativa, irritabilidad y estrés significativo, así como un desajuste en el funcionamiento de la persona (Abdallah et al., 2019). El hecho de que este padecimiento sea más frecuente en mujeres que en hombres, podría deberse al tipo de trauma o incluso a tiempo de exposición a este, ya que se encontró que mientras los hombres tenían más probabilidades de presenciar combates, guerras, así como la muerte o lesiones de otros, las mujeres tenían más probabilidades de sufrir agresión sexual o abuso sexual infantil (Kornfield et al 2018). Sin embargo, surgieron estudios que muestran que esto no explica por completo la mayor incidencia y prevalencia de TEPT en mujeres. En este sentido, otros estudios mostraron que aún y cuando se controla el tipo de trauma y género, la prevalencia del TEPT es más evidente en la mujer que el hombre, por lo que se sugiere la presencia de otros factores, tales como las hormonas sexuales, por ejemplo los andrógenos y los estrógenos (Pineles et al 2017; Hourani et al 2015).

Los criterios para el diagnóstico del TEPT (Tabla 1) son claros, sin embargo, investigaciones sugieren la existencia de diferencias en la sintomatología presentada tanto en hombres como en mujeres. Por ejemplo, las evidencias muestran que los hombres se exponen más a eventos traumáticos que las mujeres, sin embargo, la prevalencia del TEPT es mayor en las mujeres. Para explicar este fenómeno se han propuesto dos teorías posibles, la teoría estructural, que consiste en la evaluación del tipo de trauma, y la teoría de socialización, que consiste en las reacciones peritraumáticas, que suelen ser distintas entre hombres y mujeres. Considerando específicamente la segunda teoría, se ha demostrado que hombres y mujeres muestran diferencias en la respuesta cognitiva, emocional y conductual al trauma. Por ejemplo, las mujeres tienden a estilos de afrontamiento más emocionales, como puede ser un reporte de autculpa o incompetencia, creencias de un ambiente general inseguro, ilusiones, desconexión mental y supresión o evitación de memorias traumáticas, mientras que los hombres muestran un estilo de afrontamiento que suele ser considerado como protector para el desarrollo de TEPT, pues suelen inclinarse a conductas de solución de conflictos al realizar más actividades y conductas tipo externalizantes (Kornfield, Hantsoo y Epperson,2019).

Al ser insuficiente la variable social, como el riesgo a sufrir trauma, para explicar la prevalencia del TEPT se llega a creer que existe una influencia neuroendocrina como posible causa del mayor riesgo en las mujeres a desarrollar TEPT, pues la respuesta pasa de ser adaptativa a desadaptativa por numerosos factores desencadenando diferentes respuestas psicológicas (Arenas & Puigcerver, 2009).

Tabla 1.

Desglose de los criterios diagnósticos de acuerdo al DSM-5.

Trastorno de estrés postraumático

Exposición a la muerte, lesión grave o violencia, sea amenaza o real.

1. Experiencia directa.
2. Presencia directa.
3. Conocimiento del suceso.
4. Exposición repetida.

Presencia de uno o más síntomas de intrusión:

1. Recuerdos angustiosos recurrentes e intrusivos del evento traumático.
2. Sueños angustiosos de contenido relacionado al suceso traumático.
3. Reacciones disociativas (como si se repitiera la situación).
4. Malestar psicológico relacionado al suceso.
5. Reacciones fisiológicas intensas relacionadas al síntoma.

Evitación persistente a estímulos asociados al suceso traumático:

1. Evitación o esfuerzos por evitar asociaciones al suceso traumático, interno o externo.

Alteraciones negativas cognitivas y del estado de ánimo asociado al suceso traumático:

1. Incapacidad de recordar un aspecto importante del suceso.
 2. Creencias negativas persistentes o exageradas sobre uno mismo, los demás o el mundo.
 3. Percepción distorsionada.
 4. Estado emocional negativo persistente.
 5. Disminución del interés o participación de actividades significativas.
-

-
6. Desapego o extrañamiento de los demás.
 7. Incapacidad de experimentar emociones positivas.

Alteración de alerta y reactividad asociada a sucesos traumáticos:

1. Comportamiento irritable y arrebatos de furia.
2. Comportamiento imprudente o autodestructivo.
3. Hipervigilancia.
4. Respuesta de sobresalto exagerada.
5. Problemas de concentración.
6. Alteración del sueño.

Duración superior a un mes.

Malestar clínicamente significativo.

No se atribuye a ningún efecto fisiológico de alguna sustancia.

Nota: la tabla muestra los criterios de diagnóstico clínico para el Trastorno de Estrés Postraumático tomado del DSM-5 (APA, 2014).

Más allá de las respuestas conductuales, se reportan diferencias entre hombres y mujeres en la respuesta fisiológica al trauma, esto puede deberse no sólo a la influencia hormonal para la función reproductiva de la mujer, sino también a diferencias existentes en el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y en la respuesta autonómica a la amenaza (Kornfield, Hantsoo y Epperson, 2019).

Hormonas en el estrés postraumático

De acuerdo con Almeida et al. (2021), en términos generales la respuesta al estrés se genera cuando un estímulo promueve la activación del eje HPA y el sistema nervioso simpático.

Inicialmente el estresor promueve la activación en el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo favoreciendo la liberación del factor liberador de corticotropina (CRF), arginina y vasopresina. Esta última activa al locus coeruleus (LC) y la vía noradrenérgica que regula la respuesta conductual “fight or flight” (en español, lucha o huida) desde el sistema nervioso simpático, en tanto que el CRF activa a la hipófisis provocando la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) al torrente sanguíneo. Esta última llega a la glándula adrenal donde estimula la liberación de cortisol (o corticosterona en roedores). En condiciones normales el cortisol actúa como inhibidor (feedback negativo) de CRF y ACTH a través de la activación de receptores a glucocorticoides (GR) y mineralocorticoides (MR), restableciendo la homeostasis del organismo.

La hipersecreción de CRF está asociado con el TEPT, por lo que se ha hipotetizado que las diferencias en la expresión y reactividad de dicho péptido entre hombres y mujeres puede contribuir a la mayor prevalencia de la condición en mujeres. Ha sido determinado en modelos animales que hay una mayor sensibilidad al CRF en neuronas noradrenérgicas en el LC en hembras, así como un mayor enlace a receptores en la amígdala y determinadas regiones de la corteza cerebral. Asimismo, se han encontrado diferencias en la actividad cortical, límbica y de romboencéfalo inducida por CRF en machos, sugiriendo que el CRF tiene un papel regulador en circuitos cerebrales y en conducta entre los sexos en la expresión del estrés (Kornfield, Hantsoo y Epperson, 2019).

Además de la hipersecreción del CRF, se reporta que los niveles de cortisol y corticosterona es baja en respuesta a diversos estresores. Esto se ha explicado por cambios en la sensibilidad de los GR que, al ser expuestos a niveles elevados de la hormona en forma constante, son llevados a un proceso de desensibilización. Notablemente, esta desensibilización

parece ser mayor en las mujeres. Por ejemplo, diversos estudios muestran que aquellas mujeres que fueron víctimas de trauma en alguna forma de abuso en etapas tempranas de la vida muestran una respuesta aplanada del eje HPA ante un estímulo estresante así como una mayor vulnerabilidad a desarrollar diversos padecimientos físicos y psiquiátricos (Almeida et al., 2021; Islas et al., 2021).

Modelos Animales

Relevancia de los estudios en animales

Dadas las diferencias fisiológicas y conductuales que se reportan en respuesta al estrés postraumático entre hombres y mujeres queda claro que su abordaje es complicado. En muchos de los casos se argumenta que el tipo de trauma al que se exponen mujeres y hombres es diferente y que por ello se observan diferencias en la respuesta. Sin embargo, en estudios en población militar en los que tanto hombres como mujeres se exponen a los mismos estímulos, se observan diferencias conductuales (Hourani et al 2015). Esto sugiere que es necesario establecer la neurobiología del TEPT y la respuesta diferencial entre hombres y mujeres. Por lo anterior el uso de modelos animales, en los que se puede controlar el mayor número de variables y estímulos, puede ser una alternativa. En términos generales, un modelo animal en psicofarmacología es un abordaje que permite simular una condición psiquiátrica o psicológica en un animal y que puede ser medida objetivamente mediante cambios conductuales y/o fisiológicos que se consideran signos. El modelo debe reunir criterios de validez que permitan justificar su uso en el estudio de determinada patología (Reesler et al. 2022).

Ciclo estral y sus mediciones

Debido a que este trabajo considera las diferencias hormonales como importantes para las diferencias entre macho y hembras es necesario considerar el ciclo estral de las hembras, pues este refleja los niveles de estradiol y progesterona, los cuales varían en los 4 estadios: proestro, estro, metaestro y diestro (Tabla 2).

Tabla 2.*Ciclo estral de las hembras*

<i>Estadio</i>	<i>Duración</i>	<i>Características</i>	<i>Nivel hormonal</i>
<i>Proestro</i>	Menos de 24 horas.	Células epiteliales pequeñas y redondas con apariencia y tamaño uniformes. Sin neutrófilos. Número bajo de células epiteliales grandes y queratinizadas sin núcleo se pueden observar.	Niveles de progesterona y estradiol altos (considerado como hormona alta).
<i>Estro</i>	Entre 12 y 48 horas.	Predominancia de células epiteliales queratinizadas (forma de bordes irregulares) sin núcleo. Neutrófilos se pueden observar en momento tardío del estro.	Los niveles de progesterona y estradiol comienzan a caer. En comparación al proestro es menor la concentración hormonal (Hormona baja).
<i>Metestro</i>	Puede durar más de 24 horas.	Combinación de células epiteliales queratinizadas sin núcleo y la presencia de neutrófilos. En algunos casos pocas células nucleadas.	Niveles bajos de progesterona y estradiol (Hormona baja)
<i>Diestro</i>	Entre 48 y 72 horas.	Decremento de células epiteliales queratinizadas sin núcleo, bajos niveles de neutrófilos, así como	

pequeñas y grandes células
epiteliales nucleadas.

Nota: Información obtenida de Lovick & Zangrossi (2021) y de Cora et al. (2015).

Con los datos presentados en la tabla 2 se esclarecen las distinciones de los niveles hormonales y sus características en cada estadio del ciclo estral de los ratones hembra, dónde el proestro es el estadio estral con el nivel hormonal más alto, mientras que estro, metaestro y diestro tienen los niveles bajos de hormona.

Antecedentes

Estudios sobre hormonas y TEPT

Una de las propuestas que tratan de explicar las diferencias observadas entre hombres y mujeres en respuesta al TEPT sugiere la participación de las hormonas gonadales. De hecho, se reporta que la desregulación del estado de ánimo y una alta vulnerabilidad en el desarrollo de conductas ansiosas se observa en periodos en los cuales se presentan fluctuaciones hormonales importantes, tales como postparto o la perimenopausia (Gogos et al., 2019). De igual forma, estudios clínicos señalan al estradiol como un regulador importante en los procesos cognitivos de memoria y aprendizaje, así como en la extinción del miedo, proceso que subyace a la recuperación de una experiencia traumática (Glover et al., 2012). Cabe resaltar que la respuesta de miedo exagerada es una característica distintiva de personas que presentan TEPT y que es provocado por los estímulos asociados con eventos traumáticos que se presentaron en el pasado (Bryant et al., 2011).

Estudios realizados en una población de mujeres sanas durante las diferentes fases del ciclo menstrual muestran que en etapas en las que los niveles de estrógenos son altos (fase folicular

tardía) las mujeres muestran un mejor desempeño en tareas de aprendizaje asociadas al reencuadre de una experiencia traumática y menor activación de áreas cerebrales relacionadas con la regulación del miedo. En contraste, aquellas mujeres evaluadas en periodos del ciclo con niveles bajos de estrógenos mostraron una menor respuesta de aprendizaje y mayor activación de áreas cerebrales reguladoras del miedo (Kornfield, Hantsoo y Epperson, 2019).

A su vez, otros componentes de la respuesta al TEPT son los síntomas de ansiedad y depresión y las evidencias indican importantes diferencias en la prevalencia. En este sentido estudios con modelos animales muestran resultados similares a las observaciones clínicas y se reporta la asociación entre los niveles de progesterona y estrógenos durante el ciclo estral y la respuesta al estrés. Por ejemplo, se reporta que hembras registradas en la fase de metaestro, donde los niveles de estrógenos y progesterona son bajos, muestran conductas de ansiedad, miedo y desesperanza en relación con las hembras que se encuentran en la fase de proestro, caracterizada por niveles altos de estrógenos y progesterona. Con respecto a las tareas de extinción del miedo, estudios llevados a cabo en roedores mostraron que las hembras en proestro muestran un buen desempeño, algo muy similar a lo que presentan los machos. Por el contrario, las hembras en metaestro tienen deficiencias en la tarea de respuesta de extinción del miedo, esto en comparación con hembras en proestro o machos (Estrada et al. 2011). A partir de estos es evidente que las hormonas gonadales, estrógenos y progestinas, influyen en el desarrollo de síntomas relacionados con el TEPT después de un trauma psicológico.

Estudios en animales del Trastorno de Estrés postraumático

Una serie de estudios realizados por Pooley et al. (2018), en donde el objetivo fue determinar las diferencias de acuerdo con el sexo sobre la respuesta al estrés, se evaluaron los efectos del estrés traumático y las respuestas similares al TEPT utilizando dos medidas estándar:

la respuesta de sobresalto acústico (ASR) y la prueba de supresión de dexametasona (DST). En un segundo estudio se evaluó la respuesta al estrés dependiendo del sexo y consistió en dos fases, en la primera se compararon los efectos de estrés prolongado único (SPS) en hembras intactas alojadas solas y en pareja; en la segunda fase ratas adultas macho y hembra se les retiraron las gónadas dos semanas antes de la exposición a SPS, la mitad de las ratas recibieron testosterona. Los resultados indican que las diferencias en la respuesta al estrés en las hembras no están influenciadas por condiciones de hábitat y las respuestas conductuales demostraron ser independientes de la presencia de testosterona ya que las hembras gonadectomizadas con testosterona no mostraron hiperactividad como los machos y continuaron mostrando conductas tipo depresivas.

Por otro lado, en un estudio realizado por Skórzewska et al. (2020) con un modelo animal, se encontró que en grupos resistentes al TEPT tienen una concentración mayor de corticosterona en plasma, así como mayor expresión de células positivas a CRF en neuronas parvocelulares del PVN. Por otro lado, en grupos susceptibles, era notoria una concentración disminuida de corticosterona en plasma, así como una expresión reducida de CRF en el PVN. Asimismo, se encontraron mayores concentraciones de noradrenalina y ácido glutámico en hipocampo dorsal y amígdala, así como menores niveles de dopamina en amígdala en grupos susceptibles al TEPT comparado con grupos resistentes. Estos resultados sugieren que las diferencias en la actividad del eje HPA pueden determinar el procesamiento del miedo y la memoria.

Hasta el momento, se ha mostrado tanto en estudios clínicos como en básicos, las diferencias conductuales y endocrinas entre individuos del sexo masculino y femenino. A partir de esto es posible notar que las diferencias parecen ir más allá del estímulo que provoque la respuesta al estrés y la cronicidad de este. Diversos estudios sugieren la participación de las

hormonas gonadales y adrenales como factores mediadores de la respuesta al TEPT por lo que se requiere profundizar en su estudio y establecer la posible relación con los cambios conductuales observados.

Pruebas conductuales

Para el TEPT los síntomas son representados y evaluados en 4 dimensiones: intrusión, evitación, alteraciones negativas en cognición y humor, así como alteraciones en activación o arousal y reactividad.

Los síntomas intrusivos son representados en pruebas de evitación como el laberinto elevado en cruz, laberinto elevado zero, la caja de luz oscuridad y la prueba de espacio abierto con predictibilidad válida razonable (Flandreau & Toth, 2017).

Mientras que las alteraciones negativas del humor son medidas por desajuste conductual, por medio de la observación con: actividad reducida en nado forzado o prueba de suspensión por la cola o decremento en la preferencia de azúcar como signo de anhedonia o autoestimulación intracraneal reducida (Flandreau & Toth, 2017).

Finalmente, las alteraciones negativas en cognición son altamente limitadas en animales pues se manifiesta en desorientación, interpretaciones negativas de la posición propia y del ambiente; siendo medidos por la atención, el aprendizaje espacial y reconocimiento social. Por ejemplo, para evaluar la memoria y el aprendizaje, se ha utilizado el laberinto de Morris y variaciones menos estresantes como el laberinto de Barnes, laberinto T o laberinto radial. Por otro lado, la atención es más compleja de evaluar pero se usa el paradigma de cinco opciones aunque no hay información del dominio en modelos de TEPT, sin embargo, se identifican

cambios neurobiológicos en la corteza prefrontal e hipocampo e incrementa la validez de estos modelos (Flandreau & Toth, 2017).

Por otro lado, el trauma por si solo es insuficiente para producir TEPT, tanto en humanos como en roedores, varias investigaciones indican que el trauma debe ser también disposicional (sexo, genética, etc.) y riesgos peritraumáticos para el desarrollo del trastorno, los síntomas deben experimentarse por más de un mes después de la exposición al trauma, que en roedores ha de experimentarse por más de 7 días posteriores al evento. Existen distintos tipos de modelos de exposición a estrés prolongado y trauma, uno de los más utilizados es el estrés al depredador dónde se expone directamente al depredador o estímulos que generen la sensación de que esta ahí, como una figura, el olor o los sonidos de este para así generar una exposición es etológicamente válida al evento de amenaza o la amenaza de muerte percibida para provocar síntomas parecidos a TEPT. Estudios previos han demostrado que las roedores muestran un miedo innato a los gatos, tras 10 minutos de exposición (sea directa o a través de olor) muestran conductas tipo ansiosas, hiperactivación (o hiperarousal), evitación relacionada a trauma y aislamiento social. Asimismo, se han notado efectos en el eje HPA, al reducirse lo niveles de glucocorticoides basales, y cambios relacionados a neurotransmisores como la serotonina y noradrenalina, así como citocinas proinflamatorias liberados posteriormente a la exposición al evento traumático (Phillip, 2021).

Planteamiento del problema

Existen diferencias en la incidencia y prevalencia del TEPT entre hombres y mujeres, en respuestas conductuales, endocrinas y neuronales. En este sentido los reportes indican que las mujeres responden con conductas de afrontamiento pasivas como las conductas depresivas en tanto que, los hombres con conductas más activas como la agresión e hiperreactividad. Con relación a los cambios endocrinos, algunos reportes señalan que en los individuos del sexo femenino la respuesta adrenal, medida a través de cortisol, esta aplanada, en tanto que en los del sexo masculino el eje parece responder en forma adecuada. Otra hormona involucrada que muestra diferencias dependientes del sexo es la alopregnanolona (ALLO). En este caso, parece que los procesos metabólicos involucrados en su producción también difieren entre hembras y machos y parece ser que el material enzimático involucrado en la síntesis de ALLO está alterado por el estrés. De hecho, un estudio reciente muestra que la actividad hormonal también varía en función a la fase del ciclo menstrual sugiriendo que la mayor actividad se da en condiciones donde prevalece el estradiol y la progesterona. Por otro lado, el circuito neuronal involucrado en la regulación de la respuesta al estrés también muestra diferencias entre individuos machos y hembras (Kornfield, Hantsoo y Epperson, 2019; Girdler et al. 2001; Pineles et al. 2018; Rasmusson et al. 2017).

Diversos autores atribuyen estas diferencias al tipo de estímulo que desencadena el trauma así como a la cronicidad del estresor. Estudios recientes (Kornfield, Hantsoo y Epperson, 2019) señalan a las hormonas gonadales y adrenales como factores que podrían, en parte, explicar estas diferencias. Sin embargo, hasta el momento no hay un estudio en el que se evalúen las diferencias conductuales, endocrinas y la respuesta neuronal en hembras y macho en respuesta a un estímulo que desencadene la respuesta al estrés postraumático.

Por los datos presentados anteriormente, la pregunta de investigación para el presente estudio fue ¿existen diferencias asociadas al sexo en la respuesta conductual tras la exposición a estrés traumático en tareas que miden depresión y ansiedad?

Objetivos

General

Determinar las diferencias en la respuesta conductual en pruebas de depresión y ansiedad tras la exposición al estrés traumático entre ratones hembra, tanto en niveles hormonales altos como niveles hormonales bajos, y ratones macho.

Específicos

En la prueba de campo abierto (PCA): comparar niveles de hipervigilancia, con el fin de evaluar conductas tipo ansiosas tras la exposición al estrés, entre grupos de ambos sexos controles y experimentales.

En la prueba de laberinto elevado en cruz (LEC): evaluar los niveles de ansiedad tras la exposición al estrés a partir del movimiento y exploración dentro del laberinto, para posteriormente realizar la comparación entre los grupos controles y experimentales de ambos sexos.

En el “splash test” (ST): evaluar síntomas depresivos tras la exposición al estrés basados en limpieza y acicalamiento de los roedores, y comparar entre grupos controles y experimentales de ambos sexos.

En la prueba de nado forzado (PNF): evaluar síntomas depresivos tras la exposición al estrés basados en la movilidad durante la prueba, y comparar entre grupos controles y experimentales de ambos sexos.

Hipótesis/Supuestos

Tras la exposición al estrés traumático, los ratones macho tendrán menos respuestas conductuales tipo ansiedad y depresión que las hembras de manera general.

Para conductas ansiosas: las hembras tendrán mayores conductas de hipervigilancia y ansiedad en las pruebas PCA y LEC, comparado con los machos.

Para conductas depresivas: los machos presentarán más conductas de acicalamiento y limpieza en la prueba ST, mientras que las hembras tendrán mayor inmovilidad en la prueba FST.

Definición de Variables/Categorías

Variable	Definición		Nivel de medición y valores que asume	Instrumento
	Conceptual	Operacional		
Condición hormonal (Factor A)	A nivel endócrino son aquellos compuestos químicos producidos por glándulas que las secretan en la sangre e influyen en la función de diferentes órganos del sistema biológico.	Uso de frotis vaginal para seguimiento del ciclo estral considerando las investigaciones previas del estado hormonal en cada estadio. Por otro lado, el que los ratones sean machos se consideran con testosterona.	Nominal: 1. Estrógenos Alta 2. Estrógenos Baja 3. Testosterona	Seguimiento del ciclo estral de hembras por medio de frotis. Mientras que la testosterona se da por considerada al ser machos.
Exposición al estrés (Factor B)	El evento traumático es definido como la situación que puede poner en riesgo la vida e integridad del individuo.	Por medio de un muestreo aleatorio, se generan los grupos experimentales y controles, es decir los que serán sometidos al evento traumático y aquellos que no, respectivamente. Por medio de exposición a trauma a partir de choques eléctricos, un objeto parecido a un gato con olor a depredador, así como aserrín con olor a depredador.	Nominal: 1. Control 2. Experimental	Modelo de trauma a partir de conformación de grupos aleatorios
Síntomas depresivos	Son aquellas conductas que afectan al individuo y se caracterizan por	Utilizando los factores de poco cuidado, niveles de movimiento, anhedonia,	Intervalar	Splash Test Prueba de Nado Forzado.

Variable	Definición		Nivel de medición y valores que asume	Instrumento
	Conceptual	Operacional		
	anhedonia, ánimo triste o irritable que genera cambios somáticos, conductuales o cognitivos que afectan las capacidades del individuo.	desesperanza aprendida, entre otros. Pero siempre analizando la conducta de los individuos.		
Síntomas ansiosos	Son definidos como miedo y ansiedad excesivos que son acompañados por alteraciones conductuales asociadas.	Por medio del análisis conductual de la hipervigilancia, movimiento y conductas no propias de los ratones como la no exploración del entorno.	Intervalar	Prueba de Campo Abierto Laberinto Elevado en Cruz

Método

Diseño de estudio

Esta investigación se desarrolló como experimental puro con únicamente posprueba. Para ello, se hizo una división de 6 grupos, un grupo experimental de hembras, un grupo experimental de machos, un grupo control de hembras y un grupo control de machos, así como los grupos de hembras, tanto experimentales como controles se dividieron en hormona alta y hormona baja; para así llevar a cabo comparaciones intragrupal e intergrupales.

Participantes

Se utilizaron 40 ratones hembra de la cepa Balb-C, las cuales se dividieron en dos grupos, el grupo experimental, el cual fue sometido al evento traumático, y grupo control que no fue sometido a dicho evento, de 20 sujetos cada grupo, así como una segunda división a partir del estado del ciclo estral que era un indicador del estado hormonal en el que se encontraban, hormona alta (Proestro) y hormona baja (Estro, Metaestro y Diestro).

Asimismo, se utilizaron 28 ratones macho de la cepa Balb-C, que de igual manera se dividieron en controles y experimentales, estos últimos sometidos al evento traumático.

Todos los sujetos eran de 3 meses de edad con un peso aproximado de 20 g al inicio del experimento. Fueron producidos en el Instituto nacional de Psiquiatría Ramon de la Fuente Muñiz (INPRFM) y mantenidos en el bioterio institucional bajo condiciones de temperatura y humedad controladas, con un ciclo de luz-oscuridad invertido (12/12 h), así como con acceso libre a agua y alimento, siendo manipulados de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana para el cuidado y manejo de los animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999).

Procedimiento

El proyecto fue aceptado por el comité institucional de cuidado y uso de animales de laboratorio (CICUAL) del INPRFM, con el código "CICUAL/02/2021", mientras que en el comité de ética en investigación (CEI) el proyecto fue numerado como "CEI/C/042/2022" y sigue los criterios de la Norma Oficial Mexicana para el cuidado y manejo de los animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999).

Inicialmente, se habitúa a los ratones a ciclo invertido, a partir de ese momento, se inicia la manipulación general, con el fin de mantener la limpieza, alimento y agua constante, además de la revisión del ciclo estral con las hembras.

Para los grupos de hembras se realizaron muestras de citología vaginal, las cuales fueron recolectadas por 14 días consecutivos principalmente por las mañanas posterior a encender las luces, entre 8 y 9 a.m. para reducir la variabilidad. El método utilizado para este proceso fue tomar de entre 0.1 ml de solución salina en una pipeta, la cual debe ser de una anchura mínima

para no lastimar a las hembras, e introducirla de 1 a 2 mm de forma gentil y liberar la solución y volverla a extraer para que así se tenga una muestra apropiada (Cora et al., 2015).

Tras 8 días de habituación, tanto del ambiente del bioterio como de la recolección de muestras de citología vaginal, inicia el protocolo el día 9 con la exposición al trauma. Se somete a cada sujeto del grupo experimental al protocolo de estrés agudo, que consiste en introducir a los sujetos a una caja de choques (subtle avoidance box, Ugo Basile). Una vez dentro, tendrán 5 minutos de habituación en los que no recibirán ninguna clase de estímulo, posteriormente, se introducirá a la caja un peluche de gato y aserrín con aroma a gato. Durante 5 minutos recibirán un total de 10 choques (2 por minuto, con duración de 1 segundo), con una intensidad de 1 mA, cada que se les dé el choque, escucharán un maullido de gato con 1 segundo de duración.

Para los grupos control, se introducen de igual forma en la caja de choques eléctricos, sin embargo no se les genera el estresor de los choques ni la exposición al estímulo aversivo. Este procedimiento se realiza con cada sujeto de manera individual. Terminadas las pruebas se regresan a sus caja-habitación donde permanecerán durante siete días sin manipulación, sólo los procedimientos generales de limpieza, alimentación y seguimiento del ciclo estral.

En el día 16 se realiza una reexposición al evento estresante, donde los sujetos (tanto experimentales como controles) son introducidos a la caja de choques, pero esta vez con estímulos neutros (aserrín y peluches limpios, sin choques), el único estímulo que se mantiene igual es el sonido de maullido de gato. Posteriormente, se llevan a cabo las pruebas conductuales, entre el día 16 y 17, aplicadas en el siguiente orden:

1. Prueba de campo abierto (PCA)

2. Laberinto elevado en cruz (LEC)
3. Splash test (ST)
4. Prueba de nado forzado (PNF)

Una hora después de la finalización de la prueba de nado forzado, se lleva a cabo el sacrificio por decapitación de todos los sujetos.

Figura 1. Esquema de Diseño experimental

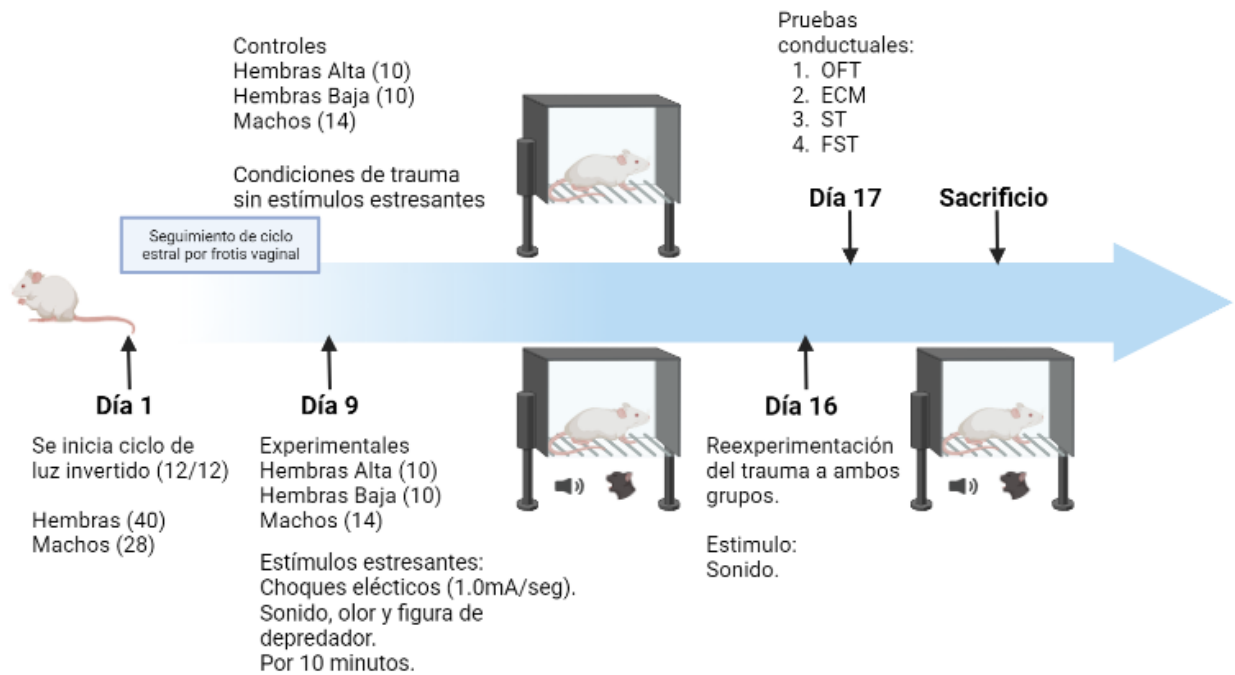


Fig. 1 Representación gráfica del diseño experimental de la investigación.

Instrumentos

Evento traumático

Para la experimentación del evento traumático se integraron diferentes elementos de evento traumático de tipo único y agudo, donde intervinieron 2 formas importantes: el choque eléctrico y olor de depredador.

El choque eléctrico es un estresor físico que genera una respuesta de estrés a largo plazo y es fuertemente asociado con una experiencia aversiva, extrapolable a los humanos. La ventaja de este estresor sobre otros es que el individuo no se habitúa a pesar de los repetidos eventos y está bien documentado sus efectos como lo pueden ser conductas de congelamiento, respuestas exageradas, así como diversos cambios endocrinos y neuronales. Por otro lado, se ha visto un aumento del efecto al hacer un condicionamiento de miedo, donde se agregan otros estímulos, es por esto que se optó por añadir maullido de gato y un peluche con forma de gato para dar esos estímulos (Zoladz, 2020).

Además, el modelo de “olor de depredador” diseñado por Cohen y colaboradores muestra un efecto similar a la “exposición de depredador” por lo que es más útil (Zoladz, 2020).

Con base en ambos paradigmas, el evento traumático se realizó con una exposición a choques eléctricos de 1.0 mA con duración de 1 segundo cada 60 segundos en un periodo de 10 minutos, aplicándolo junto otros estímulos condicionantes como lo son aserrín y un peluche con forma de gato, ambos con olor a depredador, además de maullido de gato que sonará cada que se aplique el choque eléctrico.

Se llevará a cabo el protocolo de trauma tras la adecuación al ciclo de luz invertido que se aplicará sin manipulación durante 7 días y a lo largo de la duración del experimento.

Niveles Hormonales

Para el análisis y revisión de los niveles hormonales se realizaron pruebas ELISAS posteriores a la experimentación y a partir de la obtención de tejido cerebral y suero con ellas se evaluaron corticosterona y estradiol. Se centrifugo la sangre, para la obtención del suero, a 15,000 revoluciones por minuto durante 15 minutos y una vez extraído el plasma se almacenó a -50 grados centígrados. Para el análisis de las muestras se utilizó el Kit para corticosterona y estradiol de Enzo Life Science.

Prueba de campo abierto

Desarrollada por Hall en 1930, proporciona indicadores de la actividad locomotora referente a la ansiedad a partir del movimiento, lo que puede ser útil para la evaluación de la hipervigilancia (como una de las características del estrés postraumático) y dependiendo las características conductuales nos indica una recuperación o desajuste de las conductas en ratones estresados, pues estos tienden a moverse menos que su contraparte sana (Acikgoz et al., 2022).

La prueba de campo abierto consiste de una caja abierta donde se coloca al ratón y se observa su conducta general en un lugar que no le es familiar.

Para esta investigación, se determinarán los márgenes considerados centro-periferia con una duración de 5 minutos durante los cuales se llevará registro del tiempo que el ratón se mueva dentro del área de la periferia, indicando mayores niveles de ansiedad, y dentro del área de centro, que indica menores niveles de ansiedad al estar expuesto a un espacio expuesto.

Laberinto elevado en cruz

Esta prueba logra medir conductas tipo ansiosas a partir de una conducta inducida por miedo, sus desarrolladores fueron Handley y Mithani en 1980. Lo que evalúa es las conductas

desplegadas por el animal por 5 minutos, calculando el tiempo en brazos abiertos, brazos cerrados y el número de entradas tanto de brazos abiertos como cerrados. Dada la conducta innata de exploración de los ratones, buscan nuevas áreas pero pasan más tiempo en brazos cerrados para la protección, por ello el nivel de ansiedad puede ser medido en tiempo en brazos abiertos, que indica menores niveles de ansiedad, y tiempo en brazos cerrados, que al pasar mayor tiempo en esta área indicaría mayores niveles de ansiedad (Acikgoz et al., 2022).

Para esta prueba se posiciona el ratón en el centro del laberinto y por 5 minutos se cuentan tanto entradas como el tiempo en brazos abiertos y cerrados.

Splash Test

Esta prueba mide la conducta de acicalamiento, donde con una solución al 10% de sacarosa es colocada en la porción dorsal del ratón por medio de un atomizador. Se coloca al ratón al centro de la caja de prueba, rociando la solución sobre el roedor y dejándolo a explorar libremente. La prueba tiene una duración total de 7 minutos, los primeros 2 minutos se consideran de habituación, colocando la solución de sacarosa y permitiendo la exploración y conductas de adaptación a la prueba, los 5 minutos posteriores se lleva a cabo la observación de conductas de limpieza y autocuidado (Surget et al., 2008).

Prueba de Nado Forzado

Para examinar la desesperanza aprendida y los efectos de los antidepresivos, Porsolt et al. en 1977 desarrollaron esta prueba. En esta prueba, los individuos eran forzados a nadar por 6 minutos en un cilindro con agua a temperatura ambiente. Los ratones exhiben dos tipos de conducta: 1) inmovilidad definida como una conducta tipo depresiva por la desesperanza

aprendida que puede sufrir el individuo, y 2) la movilidad, la cual es una respuesta de supervivencia (Acikgoz et al., 2022).

Para la investigación, es una única sesión de 6 minutos de duración, divididos en la pre-prueba (los 2 primeros minutos) y la prueba (los últimos 4 minutos). Primero se transportan a los animales para que se aclimaten al ambiente de la prueba 30 minutos previos a la misma. Se llenan los cilindros con agua a 25°C a una capacidad acorde al tamaño del ratón, donde no pueda tocar el fondo del contenedor con sus patas traseras.

Terminada la prueba se saca al ratón del contenedor para secarlo y finalmente, regresarlo a su caja-habitación.

Análisis de los datos

A partir del paquete estadístico SigmaPlot 12.0 se realizaron pruebas ANOVA de dos vías con significancia del 95% ($p \leq 0.05$) para determinar diferencias entre grupos con el fin de considerar la interacción entre las variables independientes y su efecto sobre las dependientes. Se consideraron como variables independientes la condición hormonal (hembras, hormona alta vs baja; y machos) y la exposición al trauma (control y experimental) y, como dependientes las conductas de depresión y ansiedad. Posteriormente, se realizaron comparaciones múltiples con el método de Holm-Sidak.

Para la prueba de campo abierto se consideró el tiempo en periferia y en centro, así como la distancia recorrida en periferia y centro. En el laberinto elevado en cruz se consideraron las entradas a brazos abiertos, el tiempo que los roedores pasaron en brazos abiertos y brazos cerrados así como los cruces entre brazos iguales. Las dos pruebas anteriores nos permiten evaluar conductas tipo- ansiedad. Para el splash test se consideró la latencia al inicio al primer

acicalamiento, el tiempo total de acicalamiento y la cantidad de veces que se realizó la conducta. Finalmente, para la prueba de nado forzado se consideró la latencia a la primera inmovilidad así como el tiempo total de inmovilidad. Estas últimas nos permiten evaluar conductas tipo depresión.

Resultados

Prueba de campo abierto

En primer lugar fueron analizados los efectos del estrés postraumático en ratones macho y hembra en diferentes condiciones endocrinas en la ejecución de la prueba de campo abierto, en la cual se registró el tiempo que pasaron los animales de los diferentes grupos en el centro y la periferia (Figura 2), así como la distancia recorrida tanto en centro y la periferia (Figura 3).

En el tiempo transcurrido en centro (Figura 2.A) la prueba ANOVA de dos vías reveló diferencias significativas por la condición hormonal ($F_{2,60}=6.695$; $p=0.003$) y en la interacción entre condición hormonal (Factor A) y exposición al estrés (Factor B) ($F_{2,60}=4.128$; $p=0.022$).

La comparación múltiple del tiempo en centro (Figura 2. A) por el factor A, muestra diferencias significativas entre las hembras en hormona baja contra el grupo de hembras en hormona alta ($p=0.016$). Asimismo, diferencias significativas entre las hembras en hormona baja contra machos ($p=0.002$). Esto indica la presencia de diferencias en la conducta de forma general derivadas de la presencia de hormonas.

Ahora bien, para la interacción entre el factor A y el factor B se observaron diversos efectos significativos entre los grupos experimentales. Se presentaron diferencias significativas entre los grupos experimental de hormona baja y machos ($p<0.001$), al igual que,

el grupo experimental de hormona baja y el de hormona alta ($p=0.049$). También se observaron diferencias entre los grupos control y experimental de machos ($p=0.017$). Estos resultados podrían indicar el uso de estrategias diferentes para el afrontamiento del trauma ante la presencia de un diferente nivel hormonal, así como indicadores de vulnerabilidad a la ansiedad.

Por otro lado, en el tiempo recorrido en periferia (Figura 2.B), la prueba ANOVA de dos vías reveló una interacción entre el factor A y B ($F_{2,60}=3.171$; $p=0.049$) lo que sugiere efectos del factor de estrés postraumático como dependiente de la condición endocrina en la que se encontraban los sujetos. Al realizar las comparaciones múltiples, el análisis mostró que existen diferencias entre los grupos control de hembras en hormona baja y machos ($p=0.036$)

Figura 2. Tiempo en prueba de campo abierto

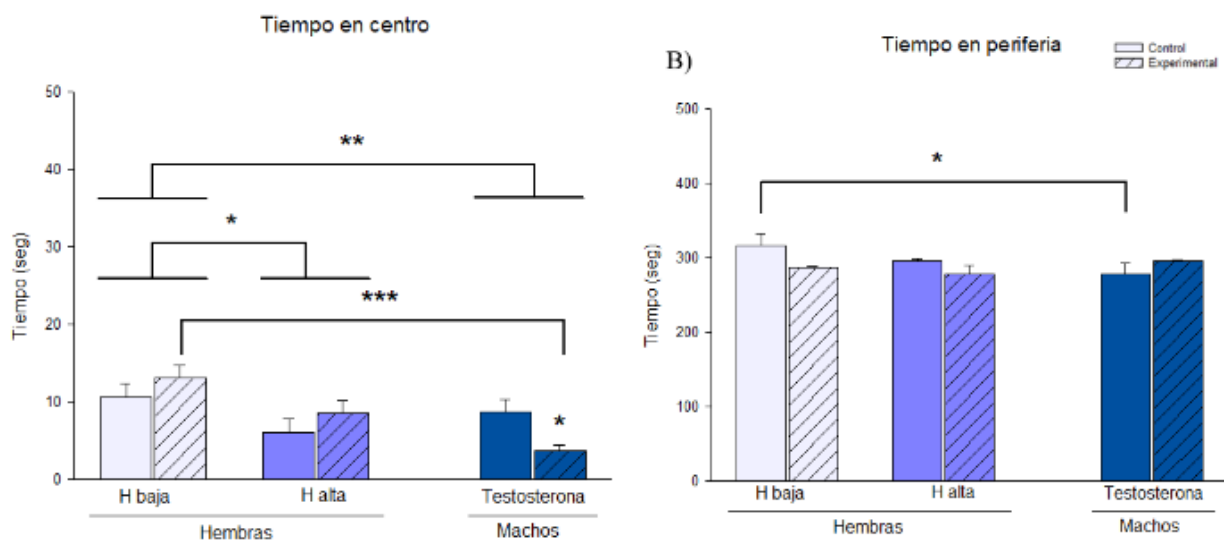


Figura 2. Efecto de la condición hormonal y la exposición al estrés post-traumático sobre el tiempo pasado en centro y periferia de la prueba de campo abierto, expresada como el promedio del tiempo \pm error estándar. En el tiempo en el centro (A) el grupo experimental de hembras en hormona baja muestra diferencias significativas contra el grupo experimental de hembras en hormona alta ($p=0.049$) así como contra el grupo experimental de machos ($p=<0.001$), de igual forma se observan diferencias significativas entre los grupos de machos control y experimental ($p=0.017$). Del tiempo en periferia (B) se observan diferencias entre los grupos control de

hembras en hormona baja y machos (0.036). (*) indica $p < 0.05$, (**) indica $p < 0.005$, (***) indica $p < 0.001$. Los datos se expresan como la media \pm error estándar de la media ($n=58$).

En la distancia tanto en centro como en periferia a partir del análisis de factores A y B (Figura 3) se obtuvieron los siguientes resultados.

La ANOVA de dos vías mostró diferencias significativas en la distancia recorrida en el centro (Figura 3.A) de la prueba de campo abierto tanto en el factor A ($F_{2,60}=4.272$; $p=0.019$) como por la interacción entre el factor A y B ($F_{2,60}=7.390$; $p=0.001$).

Por condición endocrina se observaron diferencias entre los grupos de hembras en hormona baja y alta ($p=0.019$) lo que sugiere diferencias importantes tanto en condiciones control como experimental al estresor derivadas de los niveles hormonales que suponen el ciclo estral de las hembras.

Ante la interacción entre el factor A y el factor B, se encontró que existen diferencias en la distancia recorrida en centro (Figura 3.A) en el grupo de hembras en hormona baja al comparar los grupos control y experimental ($p=0.001$). Por otro lado, existieron de igual forma diferencias por parte de los grupos experimentales de hembras en hormona baja y hormona alta ($p=0.007$). Así como diferencias entre los grupos experimentales de hembras en hormona baja y machos ($p=<0.001$).

En el caso de la distancia recorrida en la periferia por los grupos (Figura 3.B), la prueba ANOVA de dos vías reveló diferencias estadísticas dadas por la interacción de condición hormonal y la exposición al estrés ($F_{2,60}=5.429$; $p=0.007$).

A partir del método Holm-Sidak para comparaciones múltiples se determinaron diferencias en la distancia en periferia (Figura 3.B) entre los grupos experimentales de hembras

en hormona baja y machos ($p < 0.001$). De igual forma se encontraron diferencias entre los grupos de hembras en hormona baja experimental y control ($p = 0.017$) y entre los grupos de machos control y experimental ($p < 0.049$).

Al realizar un análisis entre el tiempo y distancia recorrida se hace resaltar las diferencias en el afrontamiento entre los estados hormonales de las hembras y los machos, lo que sugiere conductas tipo congelamiento ante la ansiedad en machos, mientras que en el caso de las hembras conductas más adaptativas, mostrando incluso un efecto protector de las hembras en estadio hormonal alto.

Figura 3. Distancia en prueba de campo abierto.

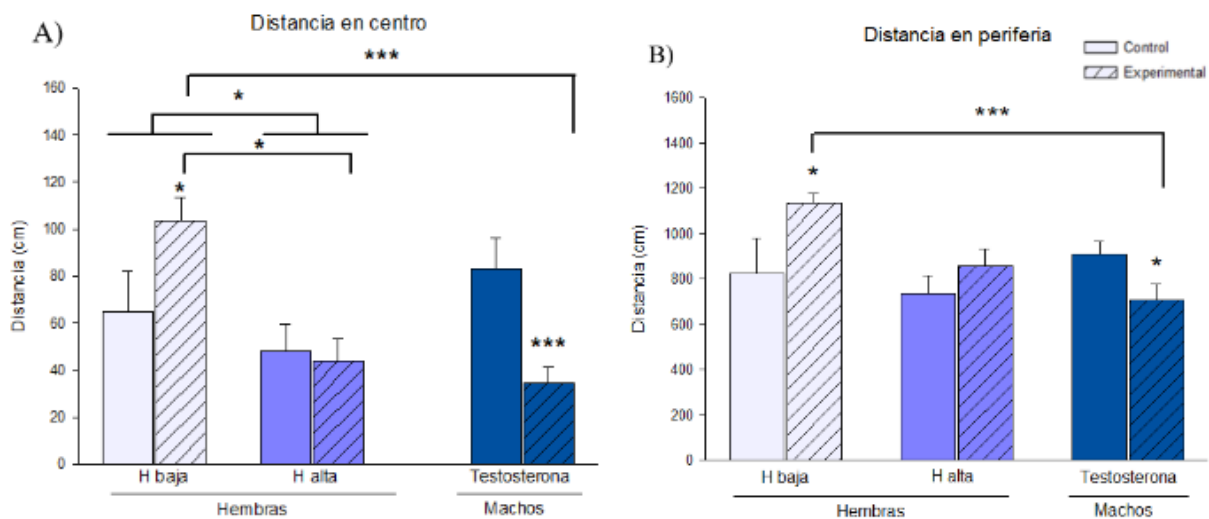


Figura 3. Efecto de la condición hormonal y la exposición al estrés post-traumático sobre el tiempo pasado en centro y periferia de la prueba de campo abierto, expresada como el promedio del tiempo \pm error estándar. Para la distancia en centro (A) se reportan diferencias en los grupos de hembras en hormona baja y alta ($p = 0.019$). Así como diferencias entre los grupos de hembras en hormona baja, control y experimental ($p = 0.001$) y diferencias entre los grupos experimentales de hembras en hormona baja y hormona alta ($p = 0.007$) y machos ($p < 0.001$). Para la distancia en periferia (B) hay diferencias entre los grupos experimental de hembras en hormona baja y machos ($p < 0.001$). Así como entre los grupos de hembras en hormona baja, experimental y control ($p = 0.017$) y los grupos de machos, control y experimental ($p < 0.049$). (*) indica $p < 0.05$, (**) indica $p < 0.005$, (***) indica $p < 0.001$. Los datos se expresan como la media \pm error estándar de la media ($n = 58$).

Laberinto elevado en cruz

Al ser analizados los efectos del estrés postraumático sobre la conducta de ansiedad evaluada en la prueba de laberinto elevado en cruz, los datos de la interacción entre el factor A y el factor B (Figura 4), no se encontraron resultados significativos por lo que no se continuó con las comparaciones post-hoc.

Figura 4. Prueba de laberinto elevado en cruz.

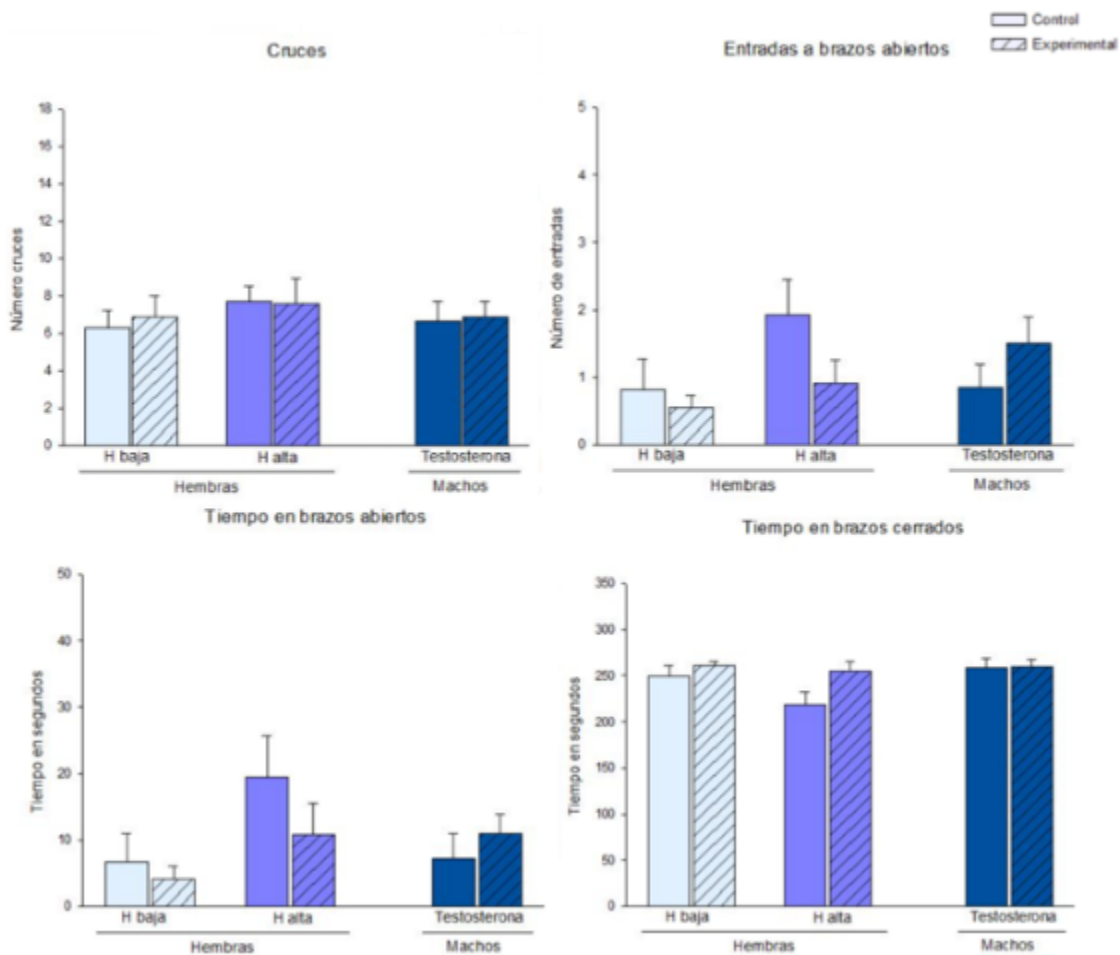


Figura 4. Efecto del estrés postraumático sobre el número de cruces totales (A), número de entradas a los brazos abiertos (B), porcentaje de tiempo en brazos abiertos (C) y cerrados (D), en el laberinto elevado en cruz. En este modelo las variables indicadoras de ansiedad son el número

de entradas y el porcentaje de tiempo en los brazos abiertos. Los datos se expresan como la media \pm error estándar de la media (n=68).

Splash test

Para el splash test, se consideró inicialmente la latencia a la primera conducta de acicalamiento (Figura 5. A). Al realizar un análisis de varianza de dos vías, se logró observar que el efecto principal fue dado por el factor A, es decir la condición hormonal (Figura 5. A, $F_{2,55}=4.045$, $p=0.023$). Esto nos indica que las diferencias en la latencia se explican por el nivel hormonal que presentan los grupos, más allá de la intervención estresante. Con respecto al análisis de la prueba post hoc, se puede observar una mayor latencia en el grupo de hembras de hormona baja a comparación del grupo de machos, esta diferencia siendo mayormente significativa entre los grupos experimentales de ambos sexos.

Por otro lado, en cuanto al tiempo total de acicalamiento (Figura 5. B), se puede observar nuevamente el efecto de la condición endocrina ($F_{2,58}=6.059$, $p=0.004$) así como de la exposición al estrés ($F_{1,58}=10.706$, $p=0.002$), indicando que se encontraron diferencias dependientes del nivel hormonal y a la intervención traumática, más no a la interacción de estas variables. Como se puede observar en la figura 5. B, de forma general entre las hembras, el grupo control invierte más tiempo en la conducta de acicalamiento a comparación del grupo experimental, sin embargo las hembras de hormona baja invierten menos tiempo en la conducta de acicalamiento.

Finalmente, en cuanto al número de veces que se llevó a cabo la conducta de acicalamiento, se reveló que hubo efecto principal del factor A (condición endocrina) en los distintos grupos (Figura 5. C, $F_{2,58}=10.352$, $p<0.001$). Conforme a las pruebas post hoc se

puede observar que los machos realizaron la conducta de acicalamiento un mayor número de veces que las hembras.

Figura 5. Splash test.

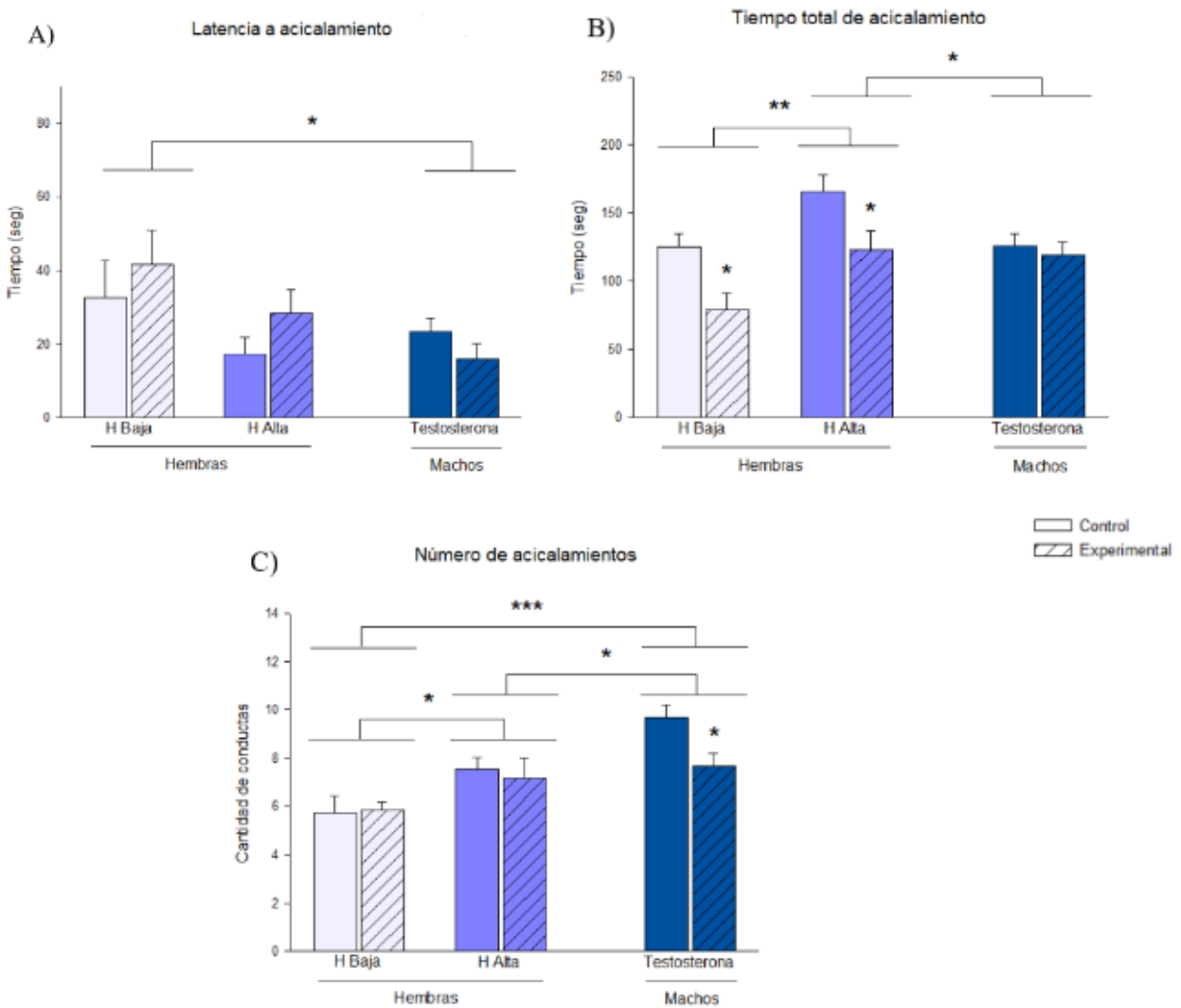


Figura 5. Efecto de la condición hormonal y la exposición al estrés post-traumático sobre las conductas de acicalamiento en el *splash test*. Los datos se expresan como el promedio de tiempo en latencia y conducta de acicalamiento, así como en cantidad de acicalamientos de los diferentes grupos \pm error estándar. (*) indica $p < 0.05$, (**) indica $p < 0.005$, (***) indica $p < 0.0005$.

<0.001. En la gráfica A, se reportan diferencias significativas entre hembras en hormona baja y machos ($p=0.024$) y específicamente entre los grupos expuestos a estrés de hembras en hormona baja y machos ($p=0.023$). Para el tiempo total de acicalamiento (B), se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo expuesto a estrés de hembras en hormona baja ($p=0.022$) y de hembras en hormona alta ($p=0.008$). Asimismo, entre hembras en hormona alta y hembras en hormona baja se encontraron diferencias significativas ($p=0.003$), y entre hembras en hormona alta y machos ($p=0.031$). En la gráfica C, se encontraron diferencias significativas entre hembras en hormona baja y machos ($p<0.001$), hembras en hormona baja y hembras con hormona alta ($p=0.039$), y hembras en hormona alta y machos ($p=0.024$), así como entre el grupo control y el grupo expuesto a estrés de los machos ($p=0.013$). Los datos se expresan como la media \pm error estándar de la media ($n=58$).

Nado forzado

En cuanto a la prueba de nado forzado, se consideró inicialmente la latencia a la primera conducta de inmovilidad (Figura 6. A). Al realizar un análisis de varianza de dos vías, se logró observar que el efecto principal fue dado por el factor A (condición hormonal) (Figura 6. A, $F_{2,55}=3.679$, $p=0.032$). Con respecto al análisis post hoc, los resultados revelaron una mayor latencia a la inmovilidad en el grupo de hembras con hormona baja, en comparación tanto con machos como con hembras en niveles hormonales altos.

En cuanto al tiempo de inmovilidad, se encontró que el efecto principal se dió nuevamente debido al factor A (Figura 6. B, $F_{2,62}=3.197$, $p=0.048$), sin embargo, al momento de realizar las pruebas post hoc, ninguna alcanzó un nivel de significancia adecuado. Como se expresa en la figura 6. B, existe una mayor tendencia a la inmovilidad en machos y hembras de hormona alta, indicando una mayor expresión de conductas tipo depresión en ambos grupos.

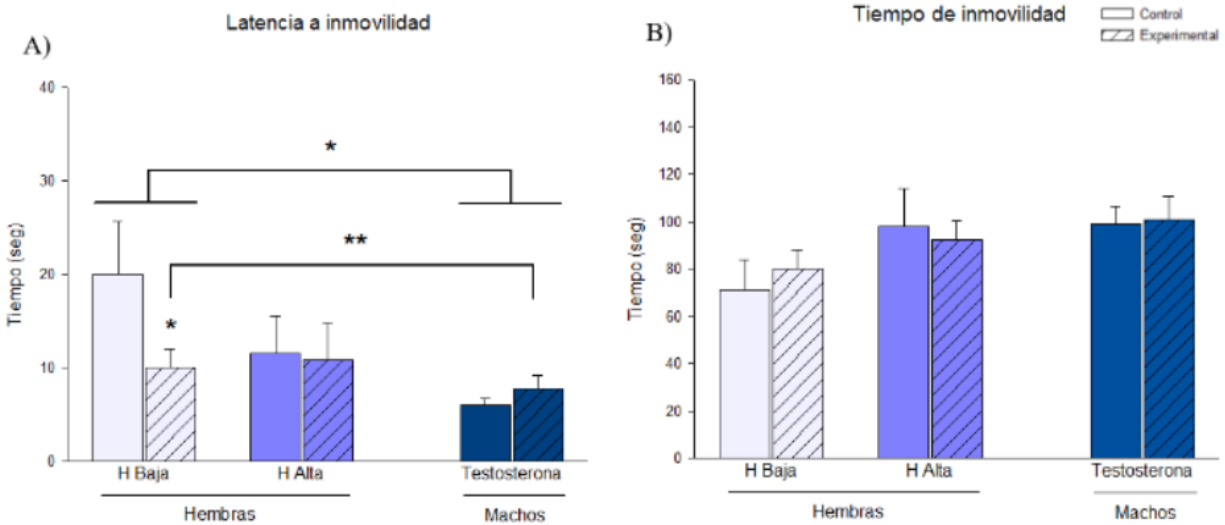
Figura 6. Prueba de nado forzado.

Figura 6. Efecto de la condición hormonal y la exposición al estrés post-traumático sobre la latencia y el tiempo total de inmovilidad en la prueba de nado forzado. Los datos se expresan como el promedio de tiempo de conducta de los diferentes grupos \pm error estándar. (*) indica $p < 0.05$, (**) indica $p < 0.005$. En la gráfica A se pueden observar diferencias significativas entre el grupo control y el grupo expuesto a estrés de las hembras con nivel hormonal bajo ($p=0.034$), así como entre el grupo de hembras con hormona baja y los machos ($p=0.028$), indicando una menor latencia en los machos, particularmente en el grupo control ($p=0.005$). Los datos se expresan como la media \pm error estándar de la media ($n=58$).

Niveles hormonales

Con relación a los niveles hormonales se encontró que la exposición al evento traumático ($F_{1,19}=4.23$, $p=0.05$) y la condición hormonal ($F_{2,19}=12.05$, $p<0.001$) influyen en los niveles de corticosterona. Como se observa en la figura 7. A, las hembras en la condición de hormona alta presentaron los niveles más altos de corticosterona al compararse contra las hembras en condición de hormona baja ($p=0.002$) y machos ($p=0.002$). En los animales estresados observamos que el evento traumático incrementó los niveles de corticosterona en hembras en la condición hormonal baja ($p=0.03$) y machos ($p=0.03$) en contraste a las hembras en la condición

hormonal alta. Con respecto a los niveles de 17β -estradiol encontramos que el factor que influye significativamente en los niveles de la hormona es, como se esperaba, la condición endocrina ($F_{2,19}=121.49$, $p<0.001$) sin que el factor estrés parezca ser un factor que contribuya a los niveles observados ($F_{1,19}=3.46$, $p=0.07$). Así observamos en la figura 7.B., que el nivel de estradiol más alto se observó en las hembras en la condición de hormona alta tanto en hembras control ($p<0.001$) como en hembras experimentales ($p<0.001$) al ser comparadas contra hembras en la condición de hormona baja y los machos.

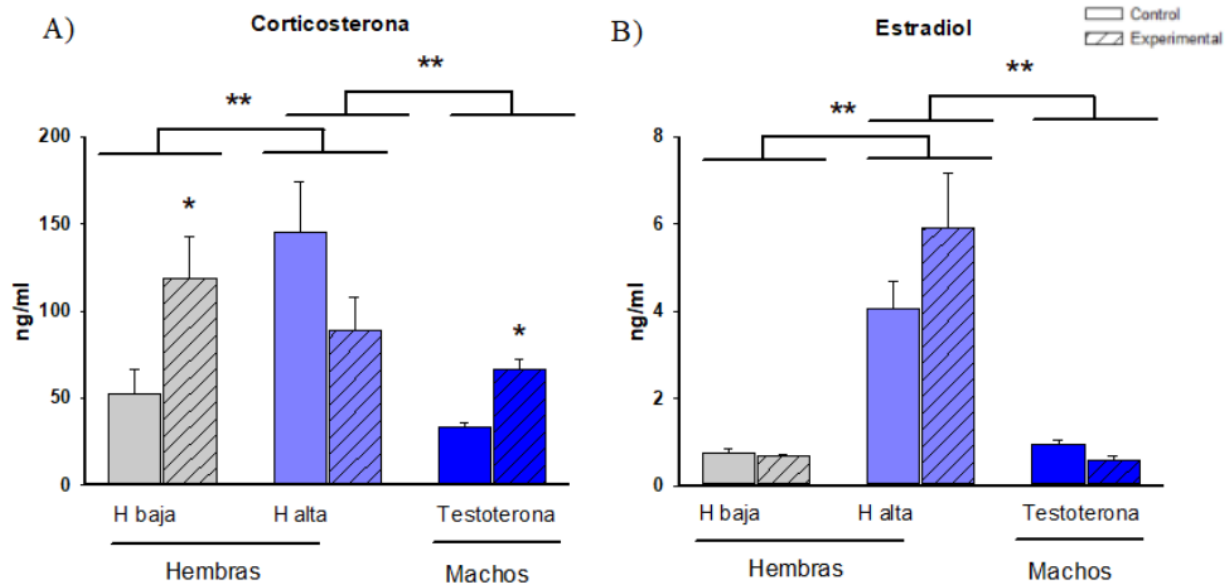


Figura 7. Efecto de la condición hormonal y la exposición al estrés post-traumático sobre los niveles plasmáticos de corticosterona (panel A) y 17β estradiol (panel B). Los datos se expresan como el promedio de los niveles de plasma obtenido de 4 animales por grupo \pm error estándar. (*) indica $p < 0.05$, (**) indica $p < 0.005$. En el panel A se puede ver el incremento en los niveles plasmáticos de corticosterona en respuesta al estrés en hembras con hormona baja y machos ($p=0.03$). Con respecto al estradiol, las hembras registradas en proestro mostraron los niveles más altos de la hormona al ser comparados contra las hembras en hormona baja y los machos. Los datos se expresan como la media \pm error estándar de la media ($n=48$).

Discusión

En el presente estudio se encontraron diferencias conductuales entre machos y hembras, en ambas condiciones endocrinas, tanto en pruebas para evaluar conductas tipo depresivas y tipo ansiosas, indicando que el estado hormonal de los individuos podría ser un factor que influye en las estrategias de afrontamiento frente al estresor de forma diferenciada.

Se ha sugerido que el desarrollo del TEPT discrepa entre sexos, siendo las mujeres más propensas a manifestar los síntomas por estar más expuestas a ciertos tipos de experiencias traumáticas en comparación a los hombres (Kessler et al., 2017; Christiansen & Hansen, 2015). Sin embargo, estudios han referido que aún y cuando se ha controlado el tipo y severidad del trauma, la diferencia de género en la prevalencia del TEPT sigue siendo evidente (Koenen et al., 2009). A este respecto una hipótesis propone que las fluctuaciones de hormonas gonadales, específicamente los estrógenos, desempeñan un papel fundamental en la vulnerabilidad al TEPT en la mujer (Rieder et al., 2022; Turek and Gasior, 2023). En relación con esto, diversos estudios han mostrado que las mujeres son más propensas a presentar síntomas de depresión y ansiedad durante los períodos premenstrual, posparto, peri y postmenopáusicos, cuando los niveles de estrógeno son relativamente bajos (Joffe et al., 2020), sugiriendo así que las hormonas gonadales femeninas contribuyen a las diferentes respuestas que se presentan cuando se expone a un factor estresante (Turek and Gasior, 2023; Albert and Newhouse, 2019). Nuestros datos indican que al menos en las dos pruebas de ansiedad usadas (LEC y PCA), las hembras en la condición de hormona alta no presentaron cambios en respuesta al estrés a diferencia de las registradas en la condición de hormona baja y machos. Más aún, el grupo de hormona alta sin estrés mostró mayor tendencia a permanecer en los brazos abiertos en el LEC que las hembras en hormona baja y los machos, lo cual es una evidencia de la influencia hormonal. Esto sugiere que la

presencia elevada de hormonas, características del proestro (Lovick and Zangrossi 2021; Cora et al. 2015) podrían estar ejerciendo un efecto protector. En línea con este hallazgo, los niveles de estrógenos de las hembras registradas conductualmente en la condición de hormona alta son elevados independientemente del estrés. Este dato permite apoyar la propuesta de que el estradiol podría contribuir a la generación de estrategias que permiten un mejor afrontamiento en respuesta al estrés. En diversos reportes se señalan las propiedades antidepresivas y ansiolíticas del estradiol (Estrada-Camarena et al 2003; 2019; Wolf and Frye 2005).

Aunado a este hallazgo, en las hembras registradas en la condición hormonal baja y los machos se observa el desarrollo de conductas tipo ansiedad lo cual coincide con datos de la literatura (Fernández-Guasti y Picazo 1990) manifestado mediante diferentes estrategias. En la prueba de campo abierto, las hembras con hormona baja mostraron mayor distancia y tiempo recorrido en la periferia lo cual se interpreta como reflejo de ansiedad (Kraeuter, Guest & Sarnyai 2019); en contraste, los machos mostraron menor actividad con menor tiempo y distancia de recorrido, un resultado que sugiere una estrategia de afrontamiento de la ansiedad pasiva y que ha sido reportado por otros grupos (Paré y Redei 1993). En conjunto este resultado nos sugiere que, si bien las hembras con hormona baja y los machos presentan conductas tipo ansiedad, el tipo de estrategia conductual mediante la cual la expresan es opuesta, hembras con mayor actividad al generar mayores conductas de acicalamiento, mayor latencia a inmovilidad, entre otras conductas desplegadas en las pruebas conductuales, mientras que los machos con menor actividad dónde tienen una menor latencia en el acicalamiento, observado en el splash test, pero a su vez mayores niveles de inmovilidad, se concluye al observar las conductas en la prueba de campo abierto y en nado forzado, al analizar ambos tipos de afrontamiento se ha encontrado que en primera instancia, las diferentes estrategias utilizadas por los sujetos dependen

de la contención del estrés así como la adaptación del individuo a dicha condición, es decir que el manejo del estrés en el caso de los machos tiende ser interno y, por ende, pasivo, mientras que las hembras tienden a manejarlo de forma activa a partir del movimiento. Por otro lado, el copiar las estrategias, como individuo, que usa el grupo que lo rodea puede mitigar el impacto psicológico del estrés, a pesar de esto las conductas mayormente activas son más adaptativas que las pasivas, manifestadas por los machos (Roth, et al. 2012). Más aún, tanto en hembras de hormona baja como en machos se observa el incremento de los niveles de corticosterona en respuesta a la aplicación del evento estresante, lo que nos indica la activación del eje HPA por un aumento en la sensibilización del ACTH, y refuerza la propuesta del desarrollo de la conducta tipo ansiosa. De hecho, el dato que sean en los machos estresados los que reducen el tiempo de recorrido en el centro, y las hembras de baja hormona estresadas las que incrementan el tiempo de recorrido de manera indistinta (centro y periferia) refuerza esta propuesta.

Con relación a lo observado en la prueba Splash test, se encontró que los machos realizan la conducta de acicalamiento mayor número de veces y con una menor latencia en comparación con ambos grupos de hembras, siendo significativo en comparación con el grupo de hembras de hormona baja. Este dato, aunado con un estudio del patrón de acicalamiento, sugiere una conducta tipo ansiosa (Kalueff y Tuohimaa 2004; Cathomas et al 2015). Al respecto diversos autores han señalado que el incremento del acicalamiento particularmente siguiendo un patrón desordenado es reflejo de un nivel elevado de estrés (Kalueff y Tuohimaa 2004); por el contrario, cuando el acicalamiento disminuye y el animal ya no ejerce conductas de autocuidado, se propone refleja apatía, un síntoma de depresión (Cathomas et al 2015; Ramírez-Rodríguez et al 2021). Nuestro resultado sugiere que el evento estresante provoca que los machos contiendan el estrés mediante el desarrollo de un patrón desorganizado y el incremento del acicalamiento, lo

cual concuerda con una investigación realizada por Orvoen et al. (2012) respecto a conductas ansiosas presentadas por machos en diferentes pruebas conductuales, indicando de igual forma que los machos continuamente, en estado tanto basal y fásico, muestran conductas tipo ansiosas independientemente del protocolo al que son sometidos, siendo así más vulnerables a este tipo de comportamiento, pero esto aún depende de las variables que maneja cada estudio.

Con respecto al grupo de hembras en la prueba de splash test los datos muestran, una reducción del tiempo de acicalamiento, sin modificar el número o la latencia, en los grupos que fueron sometidos al evento estresante independientemente de la condición endocrina. Este dato nos sugiere que posiblemente se desarrolle un estado tipo apatía consecuencia de la exposición al evento estresante (Cathomas et al. 2015; Planchez et al. 2015; Ramírez-Rodríguez et al. 2021). Nuevamente es posible ver que el mismo estímulo provoca estrategias de afrontamiento diferentes, los machos responden con la expresión de conductas tipo ansiedad mientras que las hembras con conductas tipo depresión.

En el modelo de nado forzado observamos cambios en la latencia a la inmovilidad, siendo las hembras en condición de hormona baja estresadas las que muestran una menor latencia para desarrollar la conducta. Esto sugiere que las hembras en esta condición endocrina son más reactivas al desarrollo de una conducta de afrontamiento pasiva (Estrada-Camarena et al 2011) y coincide con el desarrollo de conductas apatía observadas en la prueba de Splash Test. En paralelo, las hembras en una condición hormonal alta, no se observaron cambios en la latencia o tiempo de inmovilidad lo que refuerza la idea de que las hormonas gonadales (estradiol y progesterona) podrían estar ejerciendo un efecto protector contra los efectos del estrés.

Siguiendo con lo observado en la conducta tipo depresiva, en la prueba de Nado Forzado, los machos fueron los que presentaron menor latencia de inmovilidad, lo que sugiere una mayor reactividad, incluso que las hembras en condición hormonal baja. Estos datos contrastan con lo reportado por otros grupos en donde se observa que los machos tardan en desarrollar la conducta de inmovilidad (Martínez-Mota et al 2011). Parte de esas discrepancias pueden deberse a que, al realizar las comparaciones entre hembras y machos, las hembras se registran en cualquier fase del ciclo estral, lo cual puede enmascarar las diferencias detectadas (Estrada-Camarena y López-Rubalcava 2022).

Lo encontrado en la literatura resalta que la exposición a estresores o eventos traumáticos, siendo esta una perspectiva social del trastorno, no explica la prevalencia aumentada en mujeres, a pesar de que se ha encontrado que los hombres se exponen más a ese tipo de situaciones (Arenas & Puigcerver, 2009) por lo que se habría de considerar una explicación que contemple aspectos de tipo biológicos, particularmente las hormonas sexuales. Además, se ha demostrado que hombres y mujeres pueden manifestar diferencias cognitivas, emocionales y conductuales derivadas del trauma (Kornfield, Hantsoo y Epperson, 2019), sin embargo, las diferencias en el aspecto conductual no se han determinado a partir de pruebas tanto en modelos animales como en seres humanos, ni estableciendo una relación entre los niveles hormonales y las características de afrontamiento. Así se llegó a la pregunta de si existen diferencias asociadas al sexo en la respuesta conductual tras la exposición a estrés traumático en tareas que miden depresión y ansiedad. Nuestros resultados indican que ambos sexos desarrollan conductas tipo ansiedad y depresión en respuesta a un evento estresante de alta intensidad, sin embargo las expresan con diferentes estrategias que se manifiestan dependiendo de la prueba conductual. Más aún, las hembras registradas en una condición en que las hormonas estradiol y progesterona se

encuentran en niveles altos, demuestran cierta resistencia a desarrollar estrategias de afrontamiento pasivas, lo cual podría estar relacionado con las acciones protectoras de las hormonas y su papel regulatorio sobre el eje HPA.

Una de las aportaciones del presente trabajo es la construcción de una batería de pruebas conductuales que evaluaron los síntomas ansiosos y depresivos con el fin de cumplir con el criterio de validez de convergencia. Esto permitiría un análisis más completo e integrador para analizar conductas complejas a partir de pruebas que pretenden medir lo “mismo” desde perspectivas o características diferentes (Escorihuela & Fernández-Teruel, 1998), esto debido a que los modelos de conducta animal son utilizados para conductas específicas, no para trastornos mentales. Así, los signos tipo ansiedad fueron evaluados por medio de las pruebas de laberinto elevado en cruz y por la prueba de campo abierto. Por otro lado, para los signos tipo depresión se usaron las pruebas de Splash Test y la prueba de nado forzado. Nuestros resultados indican que no se cumple con el criterio de convergencia entre pruebas ya que la ansiedad sólo arrojó resultados significativos en la prueba de campo abierto, aunque se observó una tendencia a detectar diferencias por fase de ciclo estral en el laberinto. En cuanto a las pruebas para la detección de conductas tipo depresión, se detectaron diferencias por sexo en ambas pruebas. Con esto se destaca la relevancia de considerar el criterio de convergencia y las estrategias de afrontamiento desarrolladas por cada sexo.

Ehnert y Chocho (2021) mencionan que en humanos se caracterizan dos tipos de respuesta frente a estímulos estresantes en adolescentes. En primer lugar los de tipo internalizante los cuales son indicados como problemas o alteraciones emocionales, mientras que existen los de tipo externalizante, las cuales, se presentan por conductas disruptivas que obstaculizan el desarrollo sano de los individuos. Estos datos son relevantes para esta

investigación pues se ha visto que las mujeres manifiestan mayor cantidad de conductas internalizadas mientras que los hombres presentan más conductas externalizadas (Ehnert y Chocho, 2021), consistente con lo observado en el presente estudio. Particularmente en las pruebas relacionadas con depresión, las hembras de hormona baja presentaron una menor tendencia al movimiento, aunado a una menor cantidad de conductas y tiempo de acicalamiento en el splash test, contrario a las hembras de hormona alta, las cuales tanto en splash test como en la prueba de nado forzado no se vieron afectadas al mismo grado, presentando conductas de autocuidado y motivación consistentes con un cuadro de bajo estrés. Esto puede hablar de una capacidad de organización y observación del ambiente para llevar a cabo una conducta planeada. Por otro lado, los machos sobre todo en el splash test, presentaron conductas de mayor reactividad, únicamente el de exteriorizar la energía interna como método de regulación ante el estrés del ambiente.

En el presente estudio se pueden identificar las fortalezas y limitaciones que se presentaron a lo largo de su realización. Una de las principales fortalezas que se pueden observar es la naturaleza del protocolo, pues como se explicó dentro de los antecedentes en este texto, los estudios relacionados a la comparación de respuesta ante el estrés traumático son limitados y se restringen únicamente a la comparación entre sexos, sin considerar el papel de hormonas gonadales, se da mayor peso a las condiciones del estrés o al tipo de estrés empleado. En el caso de este estudio, se hizo uso de más de una condición estresante, con el fin de establecer adecuadamente el trauma en los grupos experimentales, a su vez, se aplicaron múltiples pruebas para cada criterio conductual con el fin de obtener una visión más completa de las posibles diferencias presentes entre los grupos.

Por otro lado, una de las limitaciones es que no se midieron otras hormonas como la alopregnanolona o la testosterona y sus metabolitos, hormonas también involucradas en la regulación al estrés (Estrada-Camarena y López-Rubalcava 2022). Estas mediciones permitirían sustentar si estas dos hormonas podrían contribuir a frenar el incremento de la corticosterona en el caso de la alopregnanolona (Almeida et al 2021; Aspesi y Pinna 2019) y el papel de la testosterona. Para futuras investigaciones, se recomienda un seguimiento más minucioso de los niveles hormonales tanto en hembras como en machos, considerando una gama más amplia de hormonas como la dehidroepiandrosterona, oxitocina y vasopresina. Esta consideración permitirá tener una comprensión más completa de las diferencias conductuales entre hembras y machos, así como las variables independientes determinantes para dichas diferencias.

Conclusión

En el presente estudio se encontraron diferencias conductuales entre machos y hembras, en ambas condiciones endocrinas, tanto en pruebas de tipo depresión y tipo ansiedad, indicando que el estado hormonal de los individuos despliega una serie de estrategias de afrontamiento frente al estresor de forma diferenciada. Donde las hembras en hormona baja tienden a conductas de tipo ansiosas de forma generalizada así como conductas más relacionadas a la depresión, y al analizarlo por medio de las hembras en hormona alta se considera probablemente el estradiol como un factor protector frente al desarrollo de afectaciones por el trauma, mientras que para el grupo de machos se mostró una prevalencia de las conductas tipo congelamiento en la prueba de campo abierto y la prueba de nado forzado, así como tendencias de locomoción elevada dentro del splash test, aunque todos estos hallazgos no determinan en su totalidad la presencia de ansiedad, puede deberse a un factor diferenciador de los efectos de la testosterona y el estradiol

en el trastorno de estrés postraumático, además de diferencias en las estrategias de afrontamiento como lo puede ser de tipo externalizante e internalizante.

Se considera que se pueden mejorar las líneas de investigación incluyendo una caracterización más adecuada y certera de los niveles hormonales, así como la consideración de más hormonas, no sólo gonadales como las que se usaron en este trabajo, e incluso el análisis y vinculación de otros sistemas de neurotransmisión u otros sistemas hormonales que podrían intervenir en las diferencias del padecimiento entre hembras y machos.

Referencias

- Abdallah, C., et al. (2019). The Neurobiology and pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 6(59), 171–189.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021701>
- Acikgoz, B., Dalkiran, B., y Dayi, A. (2022). An overview of the currency and usefulness of behavioral tests used from past to present to assess anxiety, social behavior and depression in rats and mice. *Behavioural Processes*, 200, 104670.
<https://doi.org/10.1016/j.beproc.2022.104670>
- Acuña, S., et al. (2022). Estrés post-traumático en la atención de emergencias y rescates. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 67(264), 232–244.
<https://doi.org/10.4321/s0465-546x2021000300007>
- Almeida, F., Pinna, G., y Barros, H. (2021). The Role of HPA Axis and Allopregnanolone on the Neurobiology of Major Depressive Disorders and PTSD. *Int. J. Mol. Sci*
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (5a. ed.)*. Editorial Médica Panamericana.
- Arenas, M. y Puigcerver, A. (2009). Diferencias entre hombres y mujeres en los trastornos de ansiedad: una aproximación psicobiológica. *Escritos de Psicología - Psychological Writings*, 3(1), 20–29.

- Aspesi, D., & Pinna, G. (2019). Animal models of post-traumatic stress disorder and novel treatment targets. *Behavioural pharmacology*, 30(2 and 3-Spec Issue), 130–150.
<https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000467>
- Bryant, R., et al. (2011). Trauma at the hands of another: longitudinal study of differences in the posttraumatic stress disorder symptom profile following interpersonal compared with noninterpersonal trauma. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(3).
- Cathomas, F., Hartmann, M., Seifritz, E., Pryce, C., y Kaiser, S. (2015). The translational study of apathy-an ecological approach. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 9, 241.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00241>
- Christiansen, D. M., & Hansen, M. (2015). Accounting for sex differences in PTSD: A multi-variable mediation model. *European journal of psychotraumatology*, 6, 26068.
<https://doi.org/10.3402/ejpt.v6.26068>
- Cora, M., Kooistra, L., y Travlos, G. (2015). Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse. *Toxicologic Pathology*, 43(6), 776-793. <https://doi.org/10.1177/0192623315570339>
- Cruz, S., González, M., Gómez, J. y Arriaga, P. (2003). Modelos de ansiedad. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 28(1), 93-105.
- Ehnert Palacios, A. S. (2021). Análisis documental de la investigación en problemas internalizantes y externalizantes en adolescentes (Bachelor 's thesis, Universidad del Azuay).

- Escorihuela, R. & Fernández-Teruel, A. (1998). Modelos animales en psicopatología y psicofarmacología: Del análisis experimental de la conducta a la neurogenética. *Psicología Conductual*, 6 (1), 165-191.
- Estrada, E. y López, C. (2022). Can animal models resemble a premenstrual dysphoric condition?. *Frontiers in neuroendocrinology*, 66, 101007.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.101007>
- Estrada, E., Sollozo, I., Islas, D., González, M., Carro, M., y López, C. (2019). Anxiolytic- and anxiogenic-like effects of *Montanoa tomentosa* (Asteraceae): Dependence on the endocrine condition. *Journal of ethnopharmacology*, 241, 112006.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112006>
- Estrada, E., et al. (2011). Long-term ovariectomy modulates the antidepressant-like action of estrogens, but not of antidepressants. *J. Psychopharmacol* 25. DOI: 10.1177/0269881111408456
- Estrada, E., Fernández, A., y López, C. (2003). Antidepressant-like effect of different estrogenic compounds in the forced swimming test. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 28(5), 830–838.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300097>
- Fernández, A., y Picazo, O. (1990). The actions of diazepam and serotonergic anxiolytics vary according to the gender and the estrous cycle phase. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 37(1), 77–81. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(90\)90044-i](https://doi.org/10.1016/0091-3057(90)90044-i)

- Flandreau, E., y Toth, M. (2017). Animal Models of PTSD: A Critical Review. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 38, 47-68. doi:10.1007/7854_2016_65
- Glover, E. et al. (2012). Estrogen levels are associated with extinction deficits in women with posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 72(1).
- Gogos, A., et al. (2019). Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder, and post-traumatic stress disorder: Are gonadal hormones the link?. *British Journal of Pharmacology*, 176(21).
- Islas, I. et al. (2021). Effect of physical and sexual violence during childhood and/or adolescence on the development of menstrual related mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *Salud Mental* 44.
- Kalueff, A. V., & Tuohimaa, P. (2004). Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research. *Brain research. Brain research protocols*, 13(3), 151–158.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresprot.2004.04.002>
- Kazavchinsky, L., Dafna, A., y Einat, H. (2019). Individual variability in female and male mice in a test-retest protocol of the forced swim test. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 95.
- Kessler, R. et al. (2017). Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *European journal of psychotraumatology*, 8(sup5), 1353383.
<https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1353383>
- Koenen, K. C., De Vivo, I., Rich-Edwards, J., Smoller, J. W., Wright, R. J., & Purcell, S. M. (2009). Protocol for investigating genetic determinants of posttraumatic stress disorder in

women from the Nurses' Health Study II. *BMC psychiatry*, 9, 29.

<https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-29>

Koolhaas, J., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S., Flügge, G., Korte, S., Meerlo, P., Murison, R., Olivier, B., Palanza, P., Richter-Levin, G., Sgoifo, A., Steimer, T., Stiedl, O., van Dijk, G., Wöhr, M., & Fuchs, E. (2011). Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1291-1301.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.003>

Kornfield, S., Hantsoo, L., y Epperson, C. (2018). What does sex have to do with it? The role of sex as a biological variable in the development of posttraumatic stress disorder. *Current psychiatry reports*, 20(6). doi:10.1007/s11920-018-0907-x.

Lovick, T. A., & Zangrossi, H. (2021). Effect of Estrous Cycle on Behavior of Females in Rodent Tests of Anxiety. *Frontiers in Psychiatry*, 12.

<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.711065>

Lu, S., Wei, F., & Li, G. (2021). The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. *Cell Stress*, 5(6), 76-85. <https://doi.org/10.15698/cst2021.06.250>

Martínez, L., Ulloa, R., Herrera, J., Chavira, R., y Fernández, A. (2011). Sex and age differences in the impact of the forced swimming test on the levels of steroid hormones. *Physiology & Behavior*, 104(5), 900–905. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.05.027>

Orvoen, S., Pla, P., Gardier, A., Saudou, F., y David, D. J. (2012). Huntington's disease knock-in male mice show specific anxiety-like behaviour and altered neuronal maturation. *Neuroscience letters*, 507(2).

Paré, W., y Redei, E. (1993). Sex differences and stress response of WKY rats. *Physiology & behavior*, 54(6), 1179–1185. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90345-g](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90345-g)

Phillip R. (2021). Animal models for the discovery of novel drugs for post-traumatic stress disorder, *Expert Opinion on Drug Discovery*, 16:2, 135-146, DOI: 10.1080/17460441.2020.1820982

Pineles, S. et al. (2017). Gender and PTSD: different pathways to a similar phenotype. *Curr Opin Psychol*.

Pineles, S. et al. (2018). PTSD in women is associated with a block in conversion of progesterone to the GABAergic neurosteroids allopregnanolone and pregnenolone measured in plasma. *Psychoneuroendocrinology*.

Planchez, B., Surget, A., & Belzung, C. (2019). Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *Journal of Neural Transmission*, 126, 1383-1408. doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y

Polanco, A. y Vargas-Irwin, C. (2011). Adquisición de la repuesta de congelamiento en ratas: Diferencias sexuales en adolescentes y adultos. *Suma Psicológica* 18 (2), 127-137.

Pooley, A. et al. (2018). Sex differences in the traumatic stress response: PTSD symptoms in women recapitulated in female rats. *Biology of sex differences*, 9(1), 1-11. DOI: 10.1186/s13293-018-0191-9

- Pooley, A. et al. (2018). Sex differences in the traumatic stress response: the role of adult gonadal hormones. *Biology of sex differences*, 9(1), 1-13. DOI: 10.1186/s13293-018-0192-8
- Ramírez, G., Vega, N., Meneses, D., Ortiz, L., Estrada, E., y Flores, M. (2021). Short daily exposure to environmental enrichment, fluoxetine, or their combination reverses deterioration of the coat and anhedonia behaviors with differential effects on hippocampal neurogenesis in chronically stressed mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20), 10976.
- Rasmusson, A. et al. (2017). Neuroactive steroids and PTSD treatment. *Neurosci Lett*.
- Roldán, M., et al. (2017). Estudio Comparativo del Trastorno de Estrés Postraumático en Familiares de Fallecidos por muerte esperada vs Muerte Inesperada. *Rev Med Mex Forense*, 2(2), 23–35. <https://www.medigraphic.com/pdfs/forense/mmf-2017/mmf172d.pdf>
- Roth, M. K., Bingham, B., Shah, A., Joshi, A., Frazer, A., Strong, R., & Morilak, D. A. (2012). Effects of chronic plus acute prolonged stress on measures of coping style, anxiety, and evoked HPA-axis reactivity. *Neuropharmacology*, 63(6), 1118–1126. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.034>
- Savic, D., et al. (2018). PTSD and depressive symptoms are linked to DHEAS via personality. *Psychoneuroendocrinology*, 92. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.03.017>
- Surget, A., Saxe, M., Leman, S., Ibarguen-Vargas, Y., Chalon, S., Griebel, G., Hen, R., & Belzung, C. (2008). Drug-Dependent Requirement of Hippocampal Neurogenesis in a

Model of Depression and of Antidepressant Reversal. *Biological Psychiatry*, 64(4), 293-301. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.02.022>

Skórzewska, A. et al. (2020). Individual susceptibility or resistance to posttraumatic stress disorder-like behaviours. *Behavioural Brain Research*, 386, 112591. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112591>

The National Child Traumatic Stress Network (2018). About Child Trauma. <https://www.nctsn.org/what-is-child-trauma/about-child-trauma>

Organización Mundial de la Salud. (2013). La OMS publica unas directrices sobre la atención de salud mental tras los eventos traumáticos. https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2013/trauma_mental_health_20130806/es/index.html

Walf, A. A., y Frye, C. A. (2005). Antianxiety and antidepressive behavior produced by physiological estradiol regimen may be modulated by hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 30(7), 1288–1301. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300708>

Wegerer, M., Kerschbaum, H., Blechert, J., y Wilhelm, F. (2014). Low levels of estradiol are associated with elevated conditioned responding during fear extinction and with intrusive memories in daily life. *Neurobiology of learning and memory*, 116, 145–154. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.10.001>

Zoladz, P. (2020). Animal models for the discovery of novel drugs for post-traumatic stress disorder. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 16(2), 135-146.

<https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1820982>