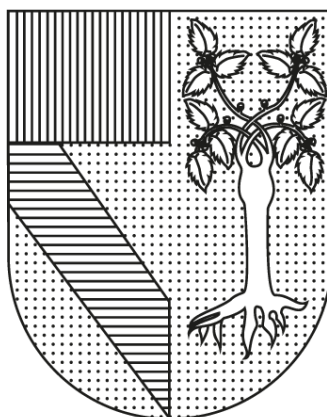


UNIVERSIDAD PANAMERICANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE PSICOLOGÍA



**EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL ENRIQUECIMIENTO SOCIAL SOBRE LAS
CONDUCTAS TIPO-DEPRESIVA Y TIPO-ANSIOSA EN UN MODELO DE ESTRÉS
CRÓNICO RESTRICTIVO EN ROEDORES**

**TESIS PROFESIONAL
QUE PRESENTA
GONZALO VELÁZQUEZ MASON
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROPSICOLOGÍA**

DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS MIGUEL RODRÍGUEZ SERRANO
COTUTOR: DR. MARIO BUENROSTRO JAUREGUI

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO

2021

Dedicatorias

Para **Juanpi**. Un amor por otro amor. Gracias por todo. Te quiero.

Para mi mamá, la **Dra. Gilda Mason Brindis**. Porque me heredaste tu inteligencia y no el talento para componer *Antología*, no me queda más que dedicarte este breve escrito... ¡Espero estés orgullosa! Incluyo a **Germán**, quien nunca pierde la oportunidad para animarme y enaltecer mi modesto intelecto. Los quiero mucho.

Para mi papaíto, el **Ing. Guillermo Arturo Velázquez**. Porque continúas empedrando mi camino hacia el éxito y porque sé que me quieres, esta tesis es para ti. La dedico también a **Jessy**, con quien estaré eternamente agradecido por las muestras interminables de afecto. ¡Los quiero!

Para mi primera y predilecta condición de enriquecimiento social, **mis hermanas y mis hermanos**. Resulta que, además del amor fraternal y el entretenimiento, también he de agradecerles la promoción de neurogénesis que conlleva tenerlos conmigo. Por tanto, espero que este trabajo sea percibido como la más grande revelación del cariño que les tengo y que, convenientemente, nunca les expreso. Para mi **Gilda** y mi **Gabi**, porque a ustedes se refiere “mi mejor herencia”. Para mi cuerpo de agentes secretos (**Gus, Memo y Gabo**), porque, pese a mis tratos, están para mí incondicionalmente. Los quiero.

Para mi mejor amiga, la única e inigualable, **Andrea Moctezuma**. Porque, en mi recorrido por el camino de la memoria, no dejo de encontrar razones para agradecerte. Que esta tesis se sume a nuestra lista de logros y alegrías compartidas, mi amor. ¡Te amo!

Agradecimientos

A la **Dra. Vania Rocío Aldrete**, quien, un día de julio de 2016, me presentó el objeto de estudio más enigmático y asombroso que he conocido: el sistema nervioso. La Dra. Aldrete, con la mejor disposición y calidez, me ha apoyado a lo largo de los años. Por mostrarme el camino, por motivarme, por acoger mi formación académica, y por mucho más... ¡gracias!

A la **Dra. Silvia Aracely Tafoya**, de quien he aprendido a hacer investigación de la más alta excelencia y de quien admiro su calidad humana. Por inspirar el camino y por asistir en la revisión del texto... ¡gracias!

Al **Dr. Luis Miguel Rodríguez**, cuyo trato trascendió a la tutoría y dirección de esta tesis. Por trazar el camino junto conmigo, por su instrucción, por su acompañamiento, por su consejo, por las oportunidades y por todo... mi más sincero agradecimiento.

A mis sujetos experimentales, **mis ratitas**. Cada uno de sus esfuerzos aportaron, innegablemente, a la culminación de este proyecto. Por lo que han hecho por mi profesión y por mí... ¡gracias!

Al **equipo del Laboratorio de Neurociencias de la Ibero**. Gracias al **Dr. Buenrostro**, a **Luis Mi**, a **Alex**, a **Chuy**, a **Mariele**, a **Flor**, a **Gus**, a **Miguel** y a **Xime**. Coincidir en el laboratorio y aprender *de* y *con* ustedes significó más para mí y para mi formación de lo que puedo enunciarles. Incluyo en mis agradecimientos a la **Dra. Leal**, a la **Dra. Fernández**, al **Dr. Ortega** y al **Dr. Sosa**. ¡Gracias!

A la **Universidad Panamericana**, mi *alma máter*. No basta querer hacer el bien, sino que hay que saber hacerlo, con humana perfección. Por ello, gracias a la **EPUP**, a mis **maestras** y **maestros**, a quienes me sirvieron y a quienes tuve la oportunidad de servir. Por todo... ¡gracias!

Índice

Resumen.....	1
Introducción	2
Marco Teórico y Antecedentes	5
Neurogénesis	5
Estrés Experimental.....	12
Enriquecimiento Social	17
Planteamiento del Problema	22
Objetivos	25
General	25
Específicos.....	25
Hipótesis.....	27
Definición de Variables.....	27
Método	28
Diseño del Estudio.....	28
Sujetos	28
Procedimiento.....	29
Pruebas Conductuales.....	30
Consideraciones Éticas	31
Análisis de Datos	32
Resultados.....	33
Discusión	40
Referencias.....	46

Evaluación del Efecto del Enriquecimiento Social sobre las Conductas Tipo-Depresiva y Tipo-Ansiosa en un Modelo de Estrés Crónico Restrictivo en Roedores

Resumen

Antecedentes: El enriquecimiento social (ES) ha mostrado tener un efecto atenuador sobre la conducta asociada a psicopatología en contados modelos de estrés crónico. Para confirmar estos hallazgos, se ha motivado a evaluar el efecto del ES sobre diversas conductas y confrontar su impacto contra distintos modelos de estrés crónico en roedores; uno de ellos es el estrés crónico restrictivo (ECR). **Objetivo:** Evaluar el efecto de una condición experimental de enriquecimiento social sobre las conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa en un modelo de ECR en roedores.

Método: Se trabajó con ratas macho *Wistar* mediante 4 grupos independientes balanceados: Individual/Sin ECR, Individual/Con ECR, Socialización/Sin ECR o Socialización/Con ECR. El ECR fue inducido por una hora durante 14 días consecutivos y para la condición de estabulación individual el sujeto experimental fue separado de su grupo. Las conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa fueron evaluadas a través de las pruebas de nado forzado y de laberinto en cruz elevado, respectivamente. **Resultados:** El MANOVA reveló que los grupos en socialización presentaron significativamente menos tiempo en conducta tipo-depresiva en comparación con los grupos en estabulación individual ($p = .012$). **Conclusiones:** Los resultados sugieren que el ES posee efectos atenuadores robustos sobre la conducta tipo-depresiva, no así sobre la conducta tipo-ansiosa. Sin embargo, la aplicación de ECR de una hora por 14 días podría no ser sensible a la acentuación de las conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa en roedores.

Palabras clave: *enriquecimiento social; conducta tipo-depresiva; conducta tipo-ansiosa; estrés crónico restrictivo; modelo animal*

Introducción

Tanto en roedores como en seres humanos, el estrés crónico se ha asociado con alteraciones cerebrales que podrían predisponer al desarrollo de psicopatologías, tales como la depresión y la ansiedad (Biggio et al., 2019). Por tanto, la investigación básica ha estudiado ciertas variables que podrían proteger contra los insultos del estrés; una de estas variables es el enriquecimiento social. Sobre su aplicación en el contexto experimental, ésta se traduce en la manipulación de la condición de estabulación (mantener a los animales en pares o en grupo) para promover las interacciones sociales, maximizar las conductas de la especie y minimizar las conductas inducidas por estrés (Baumans, 2005; Gubert & Hannan, 2019).

Actualmente existen limitaciones importantes para estudiar el efecto de variables sociales sobre la conducta en seres humanos. Los modelos animales con roedores, contrario a la investigación con humanos, presentan considerables ventajas técnicas que permiten el análisis conductual, histológico e, incluso, molecular, asociado a condiciones experimentales específicas (Toda et al., 2018). En relación con las implicaciones comportamentales del enriquecimiento social, la mayoría se han identificado a partir de la investigación con roedores (Snyder, 2019). Así, la trascendencia de estudiar el enriquecimiento social yace en comprender su potencial influencia observada en modelos animales en el aprendizaje flexible, y en las respuestas conductuales y endócrinas adaptativas frente a retos cognitivos y afectivos (Snyder, 2019; Toda et al., 2018).

En los últimos años, los hallazgos que puntualizan los efectos del enriquecimiento social en la atenuación de las conductas inducidas por estrés se han obtenido casi exclusivamente de confrontar estas condiciones contra modelos de estrés crónico por aislamiento social en roedores

(Biggio et al., 2019; Mumtaz et al., 2018; Nakagawa et al., 2019; Scaccianoce et al., 2006; Spritzer et al., 2011; Viana et al., 2019; Zaletel et al., 2017). Tales estudios han motivado la ampliación de aproximaciones metodológicas para utilizar otros modelos de estrés crónico de índole psicosocial o de estresores de diversa naturaleza e intensidad para la generalización de estos hallazgos.

Aunado a ello, un número relativamente pequeño de investigaciones ha evaluado las conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa dentro del mismo diseño de investigación, sin contemplar la posible relación entre estas variables en modelos estadísticos multivariados. A fin de supuesto, se hipotetiza que el análisis revelará que el estrés restrictivo de 1 hora por 14 días será sensible a la acentuación de conductas asociadas a psicopatología; y, asimismo, se observará una atenuación significativa de estas conductas en los grupos expuestos a socialización. Con base en lo anterior, en el presente proyecto se propone evaluar los efectos del enriquecimiento social sobre las conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa acentuadas a través de un modelo de estrés crónico restrictivo en roedores.

En primer lugar, en este trabajo se presentan los aspectos teóricos y los hallazgos más relevantes de la investigación básica en torno a la neurogénesis, el estrés experimental y el enriquecimiento social en roedores; haciendo énfasis en sus implicaciones neurofuncionales y conductuales. Más adelante, se presentan el planteamiento del problema, y los objetivos e hipótesis que orientan la labor experimental realizada en un paradigma de modelo animal de enriquecimiento social y estrés crónico.

En segundo lugar, se precisa la aproximación metodológica a partir del diseño del estudio, los sujetos experimentales y los grupos conformados con base en las condiciones de estabulación

y de estrés. Además, se presenta el procedimiento realizado, las pruebas conductuales utilizadas y el abordaje estadístico de los datos recolectados tras finalizar el experimento.

En tercer lugar, se exponen los resultados obtenidos: la descripción conductual y la comparación entre grupos por cada prueba utilizada (la prueba de nado forzado y la prueba de laberinto en cruz elevado). Asimismo, se discuten los resultados, puntualizando los hallazgos principales y secundarios, las fortalezas y limitaciones del proyecto, y las recomendaciones a futuras investigaciones. Finalmente, se realiza la conclusión del proyecto, presentando el hallazgo más importante a partir de los resultados obtenidos y la aportación metodológica según el análisis del modelo de estrés crónico restrictivo utilizado.

Marco Teórico y Antecedentes

Neurogénesis

Definición y Antecedentes

A finales de la última década del siglo XIX, Giulio Bizzozero, médico e investigador italiano, propuso una clasificación de tejido orgánico que contemplaba tres categorías a partir de las propiedades proliferativas de cada célula: 1) tejido en constante proliferación, 2) tejido capaz de proliferar bajo circunstancias específicas y 3) tejido sin capacidades proliferativas. En esta última categoría se incluyó al tejido nervioso. En los años siguientes, nuevas clasificaciones siempre contemplaron a las células del sistema nervioso como algo estático y no renovable (Hannula & Duff, 2017).

Hasta mediados del siglo pasado, y con relación a los anteriores acontecimientos, la neurociencia se construía sobre el denominado “dogma central de la neurobiología” que estipulaba que en el cerebro adulto no se producían nuevas neuronas (Mobley, 2019). Como precedente de este supuesto, Santiago Ramón y Cajal (1913) afirmaba que los centros neuronales en el cerebro adulto eran algo acabado e inmutable, donde nada podría regenerarse sino sólo degenerarse.

En 1965, Joseph Altman y Gopal Das reportaron la primera observación de neurogénesis adulta en la capa granular del giro dentado de ratas *Long-Evans*. Tras inyecciones de timidina tritiada, un precursor específico del ADN cromosómico, los autorradiogramas de las unidades de análisis evidenciaron células granulares nuevas en el giro dentado de estos roedores (Altman & Das, 1965). A partir de este hallazgo, distintos investigadores continuaron aportando evidencias

de células nuevas en vertebrados inferiores tales como ratas, cuyos, aves y peces. En 1977, corroborando la evidencia de formación de nuevas células marcadas con timidina tritiada, Michael Kaplan y James Hinds encontraron que estas células poseían las características estructurales de una neurona (Kaplan & Hinds, 1977). Así, el descubrimiento de la neurogénesis adulta representó un quiebre en el estudio del sistema nervioso, abriendo un panorama completamente desconocido sobre la formación de nuevas neuronas tras el periodo embrionario (Colucci-D'Amato et al., 2006).

No obstante, la idea de que la extrema especialización de las funciones cerebrales en mamíferos era incompatible con la generación de nuevas neuronas en el cerebro adulto persistió entre la comunidad científica (Briones & Gould, 2019). Años más tarde, Rakic (1985) reportó la ausencia de neurogénesis adulta en un primate no-humano. En consecuencia, la divulgación de que la neurogénesis adulta se restringía filogenéticamente a vertebrados inferiores detuvo su estudio en vertebrados superiores por más de una década (Colucci-D'Amato et al., 2006). El primer descubrimiento de la neurogénesis en primates se reportó en 1998 cuando Gould et al. (1998) demostraron la existencia de neuronas positivas a bromodesoxiuridina (BrdU), un nucleótido sintético análogo a la timidina, en el giro dentado de primates adultos. En el mismo año, Eriksson et al. (1998) reportaron la presencia de nuevas neuronas en el cerebro adulto *post mortem* de pacientes oncológicos. En su estudio, los sujetos dieron su consentimiento para recibir una inyección de BrdU que consiguió evidenciar que, tras la inyección, se formaron nuevas neuronas.

A partir de estos acontecimientos, diversas áreas de investigación se han dedicado a proveer evidencias del nacimiento de nuevas neuronas en el cerebro adulto, haciendo de la

neurogénesis en mamíferos un hecho ampliamente aceptado (Colucci-D'Amato et al., 2006; Mobley, 2019). Hoy en día, la *neurogénesis adulta* se define como el proceso de generación de neuronas funcionales a partir de precursores neuronales adultos en áreas cerebrales restringidas (Ming & Song, 2011).

Se han identificado dos regiones en el cerebro adulto donde particularmente ocurre la neurogénesis (denominados *nichos neurogénicos*): la zona subventricular (situada en la pared de los ventrículos laterales) y la zona subgranular del giro dentado del hipocampo. Si bien cada nicho posee una morfología única, ambos contienen células madre neuronales, glía y vascularización extensa (Mobley, 2019).

Nichos Neurogénicos

Actualmente, la zona subventricular y la zona subgranular del giro dentado son dos regiones altamente neurogénicas en el cerebro adulto, cuya evidencia continúa reportándose a lo largo de diversas especies. Sin embargo, continúa la controversia en torno a si la neurogénesis adulta ocurre en otras regiones cerebrales bajo condiciones normales o si éstas conservan propiedades neurogénicas en respuesta a manipulaciones o eventos extremos (Holmes, 2016).

Zona Subventricular. En la zona subventricular, las células madre neuronales (o células Tipo B) se encuentran adyacentes a las células endimarias alineadas a los ventrículos laterales. Las células Tipo B producirán células progenitoras neuronales (o células Tipo C). Las células Tipo C producirán neuroblastos (o células Tipo A) que migrarán aproximadamente cinco milímetros a través de la vía rostral migratoria (una ruta de migración celular especializada definida por un andamio de astrocitos y vasos sanguíneos) hasta alcanzar el bulbo olfatorio, donde se convertirán en interneuronas (Mobley, 2019).

Hipocampo. En la zona subgranular del giro dentado, las células madre neuronales Tipo 1 producirán células progenitoras neuronales que, basadas en su expresión molecular, podrán diferenciarse en Tipo 2a, Tipo 2b o Tipo 3 (célula que ha perdido su expresión de nestina). La célula Tipo 3 es un neuroblasto migratorio que desarrollará la morfología de una neurona inmadura. Esta célula establecerá ramas con espinas dendríticas que promoverán su integración a circuitos existentes hasta desarrollar propiedades sinápticas de una neurona madura en el giro dentado (Mobley, 2019).

Pese a que actualmente se estudian ambos nichos neurogénicos con particular privilegio, se ha reportado la formación de nuevas neuronas en múltiples áreas cerebrales tales como la neocorteza, el prosencéfalo basal, el cuerpo estriado, la amígdala, la sustancia negra, la materia blanca subcortical y el hipotálamo (Gould, 2007; Lee & Blackshaw, 2012). No obstante, estos hallazgos han encontrado un interés moderado dentro del estudio de la neurogénesis adulta, ya que se ha observado que los niveles absolutos de neuronas nuevas *in vivo* en estas regiones son sustancialmente menores en comparación con los observados en la zona subventricular y la zona subgranular (Lee & Blackshaw, 2012).

Implicaciones Funcionales de la Neurogénesis Hipocampal Adulta

La investigación con modelos animales ha sugerido que la neurogénesis hipocampal adulta se relaciona directamente con el funcionamiento hipocampal normal (Lieberwirth et al., 2016; Snyder, 2019; Toda et al., 2018), promoviendo tanto el aprendizaje flexible, como respuestas conductuales y endócrinas adaptativas frente a retos cognitivos y afectivos (Anacker & Hen, 2017). De la misma forma, se ha propuesto que el deterioro de la neurogénesis adulta podría estar relacionada con desórdenes que impactan la función del hipocampo, tales como la

depresión, la ansiedad, la esquizofrenia, las adicciones, la epilepsia y la pérdida de memoria asociada al envejecimiento (Toda et al., 2018).

En principio, la adición de nuevas neuronas al giro dentado del hipocampo provee de plasticidad estructural y funcional fundamental para el circuito trisináptico hipocampal, mediante la conectividad y la fisiología propia de las neuronas inmaduras recién formadas en el cerebro adulto. Durante el periodo de maduración, la integración adecuada de estas células a la conectividad dentada será dependiente de la actividad ya existente en este circuito. Esto sugiere que las neuronas inmaduras neoformadas podrían regular la codificación de las células granulares del giro dentado que subyace procesos como la discriminación contextual y el aprendizaje (Toda et al., 2018). Además, estudios en roedores han comprobado que el giro dentado se involucra en tareas de asociación temporal y navegación de contexto espacial; por lo que se ha sugerido que estas tareas no sólo promoverían la neurogénesis adulta, sino que también la requerirían. De acuerdo con lo anterior, la neurogénesis adulta podría ser fundamental para modular y sostener la función del giro dentado en el procesamiento y codificación de información discreta de orden espacial y temporal (Anaker & Hen, 2017).

En concordancia con el estudio de la relación entre la neurogénesis y la cognición, se ha propuesto que la neurogénesis hipocampal adulta podría estar relacionada no sólo con la adquisición y sostenimiento de las memorias dependientes del hipocampo (Anaker & Hen, 2017; Schoenfeld & Gould, 2012), sino también con la extinción de la memoria (Toda et al., 2018). El giro dentado participa en la codificación de información similar y ambigua a la de memorias previamente establecidas, sin causar interferencia en estos recuerdos (proceso denominado *separación de patrones*) (Anaker & Hen, 2017). Para estudiar la relación entre la neurogénesis y

la extinción de la memoria, Akers et al. (2014) promovieron la neurogénesis hipocampal en roedores tras entrenarlos a realizar una tarea dependiente del hipocampo. Sus hallazgos fueron que, en comparación con el grupo control, los roedores cuya neurogénesis fue promovida a través del ejercicio físico presentaron un desempeño más bajo en una tarea de localización espacio-contextual que ya habían aprendido antes del ejercicio físico; estos resultados sugieren que la continua incorporación de neuronas nuevas al circuito dentado no sólo provee de sustratos para nuevos aprendizajes, sino que también podría degradar información almacenada en estos circuitos.

En los últimos años, pese a que se ha observado la formación de nuevas neuronas en el hipocampo de todas las especies mamíferas sometidas a estudio como marsupiales, topos, roedores (ratones, ratas, cuyos, ardillas y topillos), conejos, ovejas, murciélagos, primates no-humanos y humanos (Lieberwirth et al., 2016), aún no es claro cómo la neurogénesis hipocampal adulta es regulada y cómo ésta contribuye a las habilidades cognitivas en seres humanos. Del mismo modo, poco se sabe de cómo el deterioro de la neurogénesis hipocampal adulta contribuye a la fisiopatología de cuadros clínicos en la especie humana. No obstante, diversos trabajos han identificado factores intrínsecos (o endógenos, como las hormonas adrenales o gonadales) y factores extrínsecos (o ambientales, como el ejercicio físico o condiciones enriquecidas) que influyen en la regulación de la neurogénesis hipocampal adulta; sugiriendo que ésta podría ser un proceso adaptativo fundamental para responder a desafíos estresantes externos e internos (Holmes, 2016; Lieberwirth et al., 2016).

Neurogénesis Adulta y Estrés Crónico

La influencia del estrés sobre la neurogénesis hipocampal adulta se ha estudiado utilizando un amplio rango de estresores (estrés social, estrés físico, etc.). En suma, la investigación básica ha sugerido que el estrés podría suprimir la neurogénesis adulta (Dranovsky & Hen, 2006; Schoenfeld & Gould, 2012); según Briones y Gould (2019), este impacto supresor del estrés sobre la neurogénesis será dependiente no sólo de la etapa en la que ésta se encuentre, sino también del tipo y duración del estresor.

Actualmente se sabe que entre las potenciales funciones hipocampales se encuentra la consolidación y el sostenimiento de ciertos tipos de aprendizaje y memoria, la regulación de la ansiedad, y la modulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). Según se ha propuesto, estas funciones podrían alterarse por cambios en la neurogénesis adulta inducidos por estrés crónico (Briones & Gould, 2019; Fa et al., 2014; Schoenfeld & Gould, 2012). Por ejemplo, de acuerdo con Levone et al. (2015), la ablación de la neurogénesis hipocampal podría no condicionar la aparición de la conducta tipo-depresiva, pero sí promover la reactividad y susceptibilidad al estrés; no condicionando sino facilitando la aparición de conducta tipo-depresiva.

Con relación al estrés crónico y su estudio en modelos animales, se ha reportado que presentar un estresor de forma prolongada genera un ciclo vicioso: en donde el estrés deteriora la neurogénesis y los niveles bajos de neurogénesis imposibilitan su efecto en la mitigación del estrés; comprometiendo la supervivencia de las neuronas neoformadas en la adultez (Schoenfeld & Gould, 2012). Dentro de los modelos más comunes en el estudio de la relación entre el estrés y la neurogénesis hipocampal adulta, se encuentran el estrés crónico leve, el estrés prenatal, el

estrés psicosocial, el estrés temprano y la administración de glucocorticoides sintéticos (Toda et al., 2018).

Estrés Experimental

Definición

Los modelos animales han proporcionado incuantificable conocimiento a diversas disciplinas. En particular, las ciencias del comportamiento han utilizado modelos o análogos animales tanto para comprender a profundidad procesos psicológicos y conductuales bajo condiciones normales y patológicas, así como para estudiar el efecto de diversas variables a través de la manipulación experimental (Escorihuela & Fernández, 1998). En beneficio del estudio del estrés, los modelos animales han aportado conocimiento sobre su correlato neurobiológico (Moscoso, 2009), sus repercusiones anatomo-funcionales en el sistema nervioso (Gómez & Escobar, 2002; Rodríguez et al., 2013) y sus repercusiones conductuales (como inducir conducta tipo-depresiva y conducta tipo-ansiosa en roedores) (Escorihuela & Fernández, 1998).

El estrés puede definirse como una condición o estímulo puntual, interno o externo, que amenaza la homeostasis (Duval et al., 2010; Gómez & Escobar, 2002). La alteración homeostática producida por estrés se acompaña de una respuesta neurobiológica específica que modula la reacción del organismo a los cambios ambientales a través de la actividad del eje HHA, principal efector de la respuesta de estrés (Duval et al., 2010; Rodríguez et al., 2013).

Para estudiar el estrés en el contexto experimental, se han consolidado protocolos específicos compuestos por uno o más estresores, de distintas cualidades (físicas o sociales, por

ejemplo), de un estímulo o de estímulos diferentes (homotípico o heterotípico), de exposición corta o prolongada (agudo o crónico), y con cierta intensidad (leve, moderado, severo), consistencia o impredecibilidad (Schoenfeld & Gould, 2012).

Mecanismo Neurobiológico: Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal

La respuesta que desencadena un estresor está directamente relacionada con la coordinación que el sistema nervioso central ejerce sobre el sistema nervioso autónomo, el sistema endócrino y el sistema inmunológico (Gómez & Escobar, 2002). Con especial protagonismo, la activación del eje HHA genera en el organismo una secuencia específica de reacciones fisiológicas y comportamentales en beneficio de la adaptación al medio (Moscoso, 2009). Pese a que ya ha sido descrito ampliamente el mecanismo de acción del eje HHA, se continúa estudiando su relación con la neurogénesis hipocampal adulta (Briones & Gould, 2019; Fa et al., 2014; Schoenfeld & Gould, 2012).

La acción del eje HHA involucra tres principales agentes secretados a nivel del hipotálamo, la hipófisis y las glándulas adrenales. En principio, la subdivisión medial parvocelular del núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN, por sus siglas en inglés) secreta el factor liberador de la corticotrofina (CRH) y arginina-vasopresina. A través del sistema portahipofisiario, la CRH es llevada a las células corticotróficas de la adenohipófisis, que promueven la liberación de adrenocorticotrofina (ACTH). A través de la circulación sistémica, la ACTH es llevada a las porciones fasciculada y glomerular de la corteza de las glándulas suprarrenales, promoviendo la secreción de glucocorticoides (y, en menor medida, mineralocorticoides), últimos efectores y principales moduladores del eje HHA, al torrente sanguíneo; principalmente, se liberará cortisol (en seres humanos) o corticosterona (en roedores)

(Moscoso, 2009). Como reguladores por excelencia del eje HHA, los glucocorticoides informan por retroalimentación negativa a los componentes del eje y, a su vez, a estructuras con gran cantidad de receptores a glucocorticoides y mineralocorticoides como la corteza prefrontal, la amígdala, los núcleos septales y el hipocampo (Duval et al., 2010). Mediante la retroalimentación negativa, la presencia de glucocorticoides genera una disminución en la liberación de CRH del PVN; lo que consecuentemente inhibe la secreción de ACTH de la adenohipófisis y termina la acción del eje HHA (Rodríguez et al., 2013).

Modelo de Estrés Crónico Restrictivo

Según Toda et al. (2018), la exposición prolongada a uno o diversos estresores induce las conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa en roedores. Como puede leerse en Son et al. (2019), el primer paradigma de estrés crónico en roedores fue elaborado por Katz (1981) para estudiar la conducta tipo-depresiva en roedores. Este modelo de estrés crónico consistía en un régimen de estimulación aversiva impredecible a lo largo de 21 días; se presentaban: 60 minutos de exposición a electrochoques impredecibles, 40 horas de privación alimentaria, cinco minutos de nado forzado en agua a 4°C, 40 horas de privación de la ingesta de líquidos, cinco minutos de estrés calórico a 40°C, inversión del ciclo luz/oscuridad, entre otros estresores (Katz, 1981). Posteriormente, con base en el modelo de Katz (1981), Willner et al. (1987) propusieron un modelo de estrés crónico leve que combinaba diversos estresores de intensidad suave como ruido blanco, inclinación de la caja de estabulación, cama húmeda, nado forzado, estrés social, inversión del ciclo luz/oscuridad, y movimiento sacudido de la caja de estabulación. Si bien este modelo en principio se utilizó para el estudio el efecto de los antidepresivos en la conducta tipo-anhedónica inducida por estrés crónico, tiene una replicabilidad baja y requiere una aplicación de

cinco a nueve semanas. Con base en lo anterior, se han estandarizado protocolos simplificados para el análisis de psicopatologías como la depresión y la ansiedad (Son et al., 2019).

El estrés crónico restrictivo (también conocido como *estrés crónico por inmovilización*) es un modelo de fácil aplicación que es ampliamente utilizado para la inducción de conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa en roedores (Chiba et al., 2012). Este modelo consiste en introducir al roedor en un cilindro de acrílico para su inmovilización completa o parcial de una a ocho horas al día, por una a cuatro semanas (Son et al., 2019). En relación con su aplicabilidad, el estrés restrictivo también se ha utilizado para acentuar la manifestación de síntomas tipo-depresivos y tipo-ansiosos en edades tempranas y en la adolescencia: por ejemplo, en roedores de 15 días de edad (Carneiro et al., 2017), en roedores de 42-49 días de edad (Chiba et al., 2012) y en roedores de 65 días de edad (Li et al., 2016).

Repercusiones Funcionales del Estrés Crónico Restrictivo

Repercusiones Neurobiológicas. Con respecto a su relación con la neurogénesis adulta, el estrés crónico restrictivo se ha asociado con disminución en la proliferación celular y suprimir la supervivencia de nuevas neuronas en roedores (Lu et al. 2003, Pham et al., 2003). De acuerdo con el experimento de estos autores, tras la restricción de movimiento por 6 horas durante 21 días, observaron una disminución significativa de proliferación celular en los sujetos experimentales en comparación con el grupo control; comprobaron, además, que someter a restricción de movimiento por 6 horas durante 42 días acentuó los efectos supresores del estrés sobre la neurogénesis adulta en el giro dentado. Sumado a ello, los resultados de diversas investigaciones han sugerido que el decremento de neurogénesis por una experiencia crónica estresante influye sobre la proliferación, diferenciación y supervivencia neuronal dependiendo de

la intensidad y tipo del estresor (Briones & Gould; 2019; Fa et al., 2014; Schoenfeld & Gould, 2012; Westenbroek et al., 2004).

El estrés se acompaña de la actividad del eje HHA, cuyo mecanismo conlleva la liberación de glucocorticoides a la circulación sistémica (Moscoso, 2009; Rodríguez et al., 2013). En términos generales, los resultados de numerosos estudios sugieren que la exposición prolongada a la presencia glucocorticoides inhibe la neurogénesis adulta en el giro dentado del hipocampo (Briones & Gould, 2019; Dranovsky & Hen, 2006; Fa et al., 2014; Schoenfeld & Gould, 2012). Sin embargo, se continúa estudiando el sustrato molecular que consigue este efecto. Como hipótesis preliminares, se ha propuesto que estos efectos pueden estar mediados directamente por acción de los esteroides adrenales sobre los progenitores celulares o, por otro lado, indirectamente por algún factor desconocido (como la acción de los glucocorticoides sobre células granulares maduras o en sus aferencias) (Schoenfeld & Gould, 2012).

Repercusiones Conductuales. Diversos estudios han utilizado el estrés crónico restrictivo para inducir conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa en roedores. En un experimento, Chiba et al. (2012) indujeron conducta tipo-depresiva y conducta tipo-ansiosa mediante la restricción de movimiento. Los sujetos experimentales fueron sometidos a 6 horas de restricción por 28 días consecutivos; la conducta tipo-depresiva fue evaluada a través de la prueba de nado forzado y la conducta tipo-ansiosa a través de la prueba de laberinto en cruz elevado. En comparación con el grupo control, se observó que los sujetos experimentales aumentaron de peso, redujeron su ingesta alimentaria, mostraron menor actividad promedio en brazos abiertos en la prueba de laberinto en cruz elevado y mayor tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado. Otro protocolo de restricción crónica de movimiento de 6 horas por 28 días fue aplicado por Xu et al.

(2017). Estos investigadores estudiaron el efecto de los síntomas tipo-depresivos en roedores, acentuados a través de este modelo, sobre procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria. Otros investigadores, como O'Mahony et al. (2011), ejecutaron un protocolo de restricción de movimiento durante 2 horas por 10 días para inducir conducta tipo-depresiva; la conducta tipo-depresiva fue evaluada por la prueba de nado forzado. En su estudio, compararon las diferencias entre las respuestas al modelo de estrés crónico restrictivo entre dos cepas de roedores: *Wistar Kyoto* y *Sprague Dawley*. Lo que obtuvieron en sus resultados fue que los sujetos de la cepa *Wistar* demostraron un aumento significativo de inmovilidad, así como decremento significativo de nado y escalamiento durante la prueba de nado forzado; resaltando la utilidad de esta cepa para estudiar el efecto del estrés crónico restrictivo a nivel conductual. En otro estudio, Carneiro et al. (2017) sometieron a los sujetos experimentales a restricción de movimiento por 1 hora durante 14 días consecutivos. En sus resultados pudieron observar que, en comparación con el grupo control, los sujetos experimentales mostraron mayor conducta tipo-ansiosa en la prueba de laberinto en cruz elevado. En suma, estas investigaciones comprobaron que el estrés crónico restrictivo es un modelo efectivo para inducir conductas asociadas a estrés (conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa) en roedores.

Enriquecimiento Social

Definición

En el ámbito experimental, el término “enriquecimiento social” refiere a la manipulación del proceso de estimulación cognitiva y conductual a través del establecimiento de una condición promotora de interacciones sociales (Baumans, 2005; Stewart, 2017). Con respecto a su aplicación en modelos animales, se han distinguido dos categorías: 1) enriquecimiento social con

contacto indirecto y 2) enriquecimiento social con contacto directo. El primero incluye sólo la comunicación que pueden establecer por medio de estímulos visuales, auditivos y olfativos, y tiene lugar cuando los animales no comparten vivienda, pero sí se encuentran estabulados en espacios compartidos. El segundo requiere un contacto directo mediante estabulación compartida por pares o por grupo (Baumans, 2005).

De acuerdo con Baumans (2005), el enriquecimiento social permite que los animales adquieran un repertorio conductual más amplio debido a las situaciones impredecibles que generan sus conespecíficos; particularmente, esta interacción favorece el despliegue de conductas de alertamiento y exploración, de diversión y ocio, y conductas de seguridad. En ese sentido, los modelos de enriquecimiento social se han utilizado para maximizar las conductas específicas de la especie y para minimizar las conductas inducidas por estrés (Evans et al., 2012; Gubert & Hannan, 2019; Kikusui et al., 2006; Zorzo et al., 2019).

Con relación a la plasticidad cerebral, anteriormente se creía que vivir en condiciones socialmente enriquecidas no tenía efectos sobre la plasticidad cerebral (Rosenzweig et al., 1978); no obstante, estudios posteriores han reconocido su efecto promotor de neurogénesis en roedores (Biggio et al., 2019; Nakagawa et al., 2019; Scaccianoce et al., 2006; Viana et al., 2019; Zaletel et al., 2017).

Evidencias en Modelos Animales

Promotor de Neurogénesis. Principalmente, la investigación de la relación entre socialización y neurogénesis adulta se ha centrado en los efectos del aislamiento social sobre la plasticidad cerebral (Scaccianoce et al. 2006). De acuerdo con Holmes (2016), el aislamiento social se ha utilizado como mediador de la proliferación y supervivencia neuronal en el

hipocampo y, según Toda et al. (2018), el crecimiento dendrítico de las nuevas neuronas en proceso de maduración, así como su conectividad, son sensibles a la exposición a condiciones enriquecidas. Pese a estos hallazgos, los mecanismos a través de los cuales el enriquecimiento social consigue estos efectos no han sido completamente esclarecidos. En el experimento de Nakagawa et al. (2019), evaluaron el efecto del aislamiento social por ocho semanas en la conducta tipo-ansiosa y en la presencia del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) en la sangre y saliva de roedores. En sus resultados, pudieron observar que los roedores en condiciones enriquecidas socialmente presentaron no sólo menor conducta tipo-ansiosa en la prueba de laberinto en cruz elevado, sino también mayores concentraciones de BDNF tanto en plasma como en saliva. En otro estudio, Biggio et al. (2019) compararon el efecto del aislamiento social, el enriquecimiento social y la reorganización social tras aislamiento en la neurogénesis hipocampal. En comparación con los sujetos experimentales expuestos a enriquecimiento social, los sujetos en aislamiento social presentaron niveles reducidos de BDNF y del factor de crecimiento nervioso (NGF, por sus siglas en inglés) en el hipocampo; en el mismo sentido, se observó que el enriquecimiento social, incluso tras el aislamiento social, promovió los niveles de estas neurotrofinas.

Atenuador de las Conductas Inducidas por Estrés. De acuerdo con Kikusui et al. (2006), los animales altamente sociales poseen una característica distintiva: en presencia de *conespecíficos*, se recuperan mejor de experiencias aversivas. Se ha referido como “amortiguamiento social” (*social buffering* en inglés) al efecto atenuador de estrés que se observa en condiciones de enriquecimiento social con contacto directo tanto en vivienda compartida, tanto por pares como por grupo (*social housing* en inglés) (Kikusui et al., 2006; Kiyokawa et al., 2018; Wilkin & Menard, 2020).

Para ilustrar estos efectos, estudios recientes como el de Wilkin y Menard (2020), una condición socialmente enriquecida (dos ratas en vivienda compartida) atenuó la conducta tipo-ansiosa inducida por un modelo de estrés intermitente. En otro estudio, Kiyokawa et al. (2018) acentuaron los efectos amortiguadores del enriquecimiento social añadiendo conoespecíficos a la condición de vivienda. De acuerdo con sus resultados, los efectos residuales del estrés, como las conductas tipo-ansiosa y tipo-depresiva, podrían atenuarse conforme se expone a los sujetos experimentales a un efecto amortiguador cada vez más intenso (determinado por el número de conoespecíficos).

Algunos estudios han obtenido hallazgos contradictorios con respecto a los efectos que el estrés restrictivo tiene sobre la conducta y la neurogénesis. Por ejemplo, Li et al. (2016) observaron que las ratas que se inmovilizaron 30 minutos por 10 días presentaron mayor conducta de exploración en una prueba de aproximación social en comparación al grupo control; lo que implicaría que el estrés crónico restrictivo podría reducir la conducta tipo-ansiosa en roedores o invalidar su medición en las pruebas conductuales tradicionales. Por otro lado, Grégoire et al. (2014) y Rosenzweig et al. (1978) concluyeron que el agrupamiento social, elemento de diversos estudios del enriquecimiento ambiental, no consigue explicar los efectos que estas condiciones (cuando incluyen componentes físicos y sociales) tienen sobre la estructura cerebral.

Pese a la literatura contradictoria (Grégoire et al., 2014; Li et al., 2016; Rosenzweig et al., 1978), el efecto atenuador del enriquecimiento social sobre las conductas inducidas por estrés continúa siendo de interés para las ciencias del comportamiento. Aunado a ello, se ha sugerido que el amortiguamiento social podría funcionar no sólo como atenuador de la disminución en la

neurogénesis ocasionada por estresores de índole no-social, sino también como promotor de ella en condiciones no aversivas (Holmes, 2016). Con base en las propuestas anteriores, el presente estudio pretende estudiar el efecto del enriquecimiento social sobre las conductas tipo-depresiva y conducta tipo-ansiosa acentuadas a través de un modelo de estrés crónico restrictivo.

Planteamiento del Problema

Del estudio de la neurogénesis adulta se han consolidado dos grandes categorías de los factores que son capaces de regular la formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto. Por un lado, se han reconocido factores intrínsecos, cuya actividad promueve o suprime la formación de nuevas neuronas, tales como las hormonas gonadales y las hormonas adrenales (Galea et al., 2013); y, por otro lado, factores extrínsecos como aquéllos de índole social: el entorno social, la manipulación social, las interacciones sociales inter e intrasexuales, el estatus social, y la experiencia sexual (Holmes, 2016; Opendak et al., 2016; Peragine et al., 2014). En comparación con los factores intrínsecos, el estudio de la relación funcional y regulatoria entre la neurogénesis adulta y la conducta social ha concebido una cantidad relativamente menor de investigaciones (Gheusi et al., 2009; Holmes, 2016; Peragine et al., 2014). De acuerdo con Holmes (2016), lo anterior se debe a la dificultad de estudiar la complejidad de las interacciones sociales aun en condiciones experimentales. Así, el entendimiento de cómo el entorno social moldea el cerebro y cómo la conducta social es influida por la plasticidad neuronal, aportaría a la comprensión del significado último de la neurogénesis adulta (Gheusi et al., 2009).

Con respecto al estudio del estrés, tanto en roedores como en seres humanos, la exposición prolongada a condiciones aversivas se ha asociado no sólo con alteraciones a nivel conductual como el desarrollo de psicopatologías (tales como la depresión y la ansiedad), sino también con alteraciones a niveles moleculares, estructurales y funcionales en diversas áreas cerebrales (Biggio et al., 2019). En particular, la presencia abundante de receptores a glucocorticoides (últimos efectores del eje HHA) en la formación hipocampal, hacen de ésta una estructura cerebral sumamente sensible al estrés. En términos morfológicos y funcionales, el estrés crónico

se ha asociado con disminución de la excitabilidad y el volumen hipocampal, la potenciación a largo plazo, la disfunción en las memorias dependientes del hipocampo, la atrofia dendrítica y la supresión de la neurogénesis (Joels et al., 2007; Lucassen et al., 2019).

Recientemente, la investigación con modelos animales ha advertido que el deterioro de la plasticidad estructural podría contribuir a la fisiopatología de desórdenes depresivos y ansiosos. La neurogénesis hipocampal, como sustrato de interés en esta materia por su alta plasticidad y dinamismo, se estudia por su contribución a la cognición y la memoria, la flexibilidad conductual, y la regulación de la ansiedad (Toda et al., 2018). Por tanto, las implicaciones neurofuncionales de la neurogénesis hipocampal continúan investigándose para determinar qué número limitado de nuevas neuronas en regiones dentadas sostiene sus efectos en la estructura y función cerebral, así como en la conducta (Lucassen et al., 2019). En contraste con las condiciones estresantes, se ha sugerido que condiciones enriquecidas socialmente podrían suscitar efectos antagonistas al impacto supresor del estrés sobre la neurogénesis hipocampal, promoviendo la proliferación celular y la atenuación de conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa (asociadas a la disfunción del hipocampo) (Biggio et al., 2019; Mumtaz et al., 2018; Nakagawa et al., 2019; Scaccianoce et al., 2006; Spritzer et al., 2011; Viana et al., 2019; Zaletel et al., 2017).

Pese a que los mecanismos específicos a través de los cuales el enriquecimiento social consigue estos efectos no han sido del todo develados, se ha propuesto que los beneficios de contrarrestar al estrés con condiciones enriquecidas podrían extenderse hasta promover la cognición y la resiliencia neuronal (Biggio et al., 2019). Con base en lo anterior, los paradigmas de enriquecimiento social se han utilizado para maximizar las conductas específicas de la especie

y para minimizar las conductas inducidas por estrés (Evans et al., 2012; Kikusui et al., 2006; Zorzo et al., 2019). Si bien hace unos años se creía que vivir en condiciones socialmente enriquecidas no tenía efectos sobre la plasticidad cerebral (Rosenzweig et al., 1978), estudios posteriores han reconocido su efecto promotor de neurogénesis en roedores (Biggio et al., 2019; Nakagawa et al., 2019; Scaccianoce et al., 2006; Viana et al., 2019; Zaletel et al., 2017).

Por tanto, es necesario aplicar distintos paradigmas de estrés crónico en roedores para generalizar los hallazgos que se han obtenido en el estudio del estrés, la neurogénesis y el enriquecimiento social. Sobre la misma línea, el presente proyecto confronta una condición de enriquecimiento social contra un modelo de estrés crónico restrictivo, ya que éste se ha reportado capaz de suscitar conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa (Carneiro de Oliveira et al., 2017; Chiba et al., 2012; Li et al., 2016; Xu et al., 2017) y suprimir la neurogénesis adulta en el giro dentado de roedores (Fares et al., 2013; Pham et al., 2003;). El experimento en este proyecto de investigación pretende develar si una condición experimental de enriquecimiento social tiene un efecto atenuador sobre las conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa asociadas a un modelo de estrés crónico restrictivo en roedores.

Objetivos

General

Evaluar el efecto de una condición experimental de enriquecimiento social sobre las conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa en un modelo de estrés crónico restrictivo en roedores.

Específicos

Describir el tiempo en las conductas de inmovilidad, de escalamiento y de nado en cada grupo experimental y el grupo control durante la prueba de nado forzado.

Determinar si la interacción entre la condición de estabulación (socialización/individual) y la condición de estrés (sin estrés/con estrés crónico restrictivo) tiene efecto sobre el tiempo en inmovilidad (conducta tipo-depresiva).

Determinar si la interacción entre la condición de estabulación (socialización/individual) y la condición de estrés (sin estrés/con estrés crónico restrictivo) tiene efecto sobre el tiempo en escalamiento.

Determinar si la interacción entre la condición de estabulación (socialización/individual) y la condición de estrés (sin estrés/con estrés crónico restrictivo) tiene efecto sobre el tiempo en nado.

Describir el tiempo en brazos abiertos, en brazos cerrados y en la intersección en cada grupo experimental y el grupo control durante la prueba de laberinto en cruz elevado.

Determinar si la interacción entre la condición de estabulación (socialización/individual) y la condición de estrés (sin estrés/con estrés crónico restrictivo) tiene efecto sobre el tiempo en brazos abiertos.

Determinar si la interacción entre la condición de estabulación (socialización/individual) y la condición de estrés (sin estrés/con estrés crónico restrictivo) tiene efecto sobre el tiempo en brazos cerrados (conducta tipo-ansiosa).

Determinar si la interacción entre la condición de estabulación (socialización/individual) y la condición de estrés (sin estrés/con estrés crónico restrictivo) tiene efecto sobre el tiempo en la intersección de brazos.

Determinar si la interacción entre la condición de estabulación (socialización/individual) y la condición de estrés (sin estrés/con estrés crónico restrictivo) tiene efecto sobre el tiempo en conducta tipo-depresiva y el tiempo en conducta tipo-ansiosa.

Hipótesis

Hipótesis de trabajo: la condición de enriquecimiento social atenuará las conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa acentuadas a través de un modelo de estrés crónico restrictivo.

Hipótesis estadística: la condición de estabulación tendrá un efecto significativo sobre el tiempo en conducta tipo-depresiva y el tiempo en conducta tipo-ansiosa.

Definición de Variables

Variable	Definición		Nivel de medición y valores que asume	Instrumento
	Conceptual	Operacional		
Conducta de inmovilidad (conducta tipo-depresiva)	Ausencia de movimientos, salvo los necesarios para mantener la cabeza a flote. Conducta análoga a síntomas de derrota y desesperanza en roedores.	Tiempo a flote en ausencia de movimientos, salvo los necesarios para mantener la cabeza sobre la superficie del agua.	De razón (segundos)	Prueba de nado forzado
Conducta de escalamiento	Movimiento rápido de extremidades anteriores al romper la superficie del agua para desplazarse en un eje vertical.	Tiempo del movimiento rápido de extremidades anteriores al romper la superficie del agua.	De razón (segundos)	
Conducta de nado	Movimiento en remo de extremidades anteriores y/o posteriores para desplazarse en un eje horizontal.	Tiempo del movimiento en remo de extremidades anteriores y/o posteriores.	De razón (segundos)	
Tiempo en brazos abiertos	Tiempo de permanencia en brazos abiertos.	Tiempo de permanencia en brazos abiertos.	De razón (segundos)	Prueba de laberinto en cruz elevado
Tiempo en brazos cerrados (conducta tipo-ansiosa)	Tiempo de permanencia en brazos cerrados. Conducta análoga a síntomas de evitación en roedores.	Tiempo de permanencia en brazos cerrados.	De razón (segundos)	
Tiempo en intersección de brazos	Tiempo de permanencia en la intersección de brazos.	Tiempo de permanencia en la intersección de brazos.	De razón (segundos)	

Método

Diseño del Estudio

Según la clasificación metodológica de Ato et al. (2013), se empleó un diseño experimental completamente aleatorizado con un modelo de dos factores fijos con dos niveles por factor: condición de estabulación (Individual/Socialización) y condición de estrés (Con Estrés/Sin Estrés). Con respecto a la presencia/ausencia de cada tratamiento, se conformaron cuatro grupos independientes balanceados: tres grupos experimentales y un grupo control. Como variables dependientes se consideraron los tiempos en conductas de inmovilidad (conducta tipo-depresiva), de escalamiento y de nado, así como el tiempo en brazos abiertos, en brazos cerrados (conducta tipo-ansiosa) y en la intersección de brazos.

Sujetos

Los sujetos experimentales fueron 24 ratas macho de la cepa Wistar con las que se conformaron los grupos experimentales y el grupo control de acuerdo con los niveles de ambas variables independientes: condición de estabulación (Individual/Socialización) y condición de estrés (Con Estrés/Sin Estrés). Los grupos se conformaron como a continuación se describen:

- 1) Grupo Individual/Sin Estrés (control) (n= 6), en estabulación individual y sin exposición crónica a estrés restrictivo;
- 2) Grupo Individual/Con Estrés (n= 6), en estabulación individual y con exposición crónica a estrés restrictivo;
- 3) Grupo Socialización/Sin Estrés (n= 6), en socialización y sin exposición crónica a estrés restrictivo y;

- 4) Grupo Socialización/Con Estrés (n= 6), en socialización y con exposición crónica a estrés restrictivo.

Procedimiento

El proyecto se realizó en el Laboratorio de Neurociencias de la Universidad Iberoamericana Ciudad de México con la aprobación de la Jefatura del Laboratorio. Los animales se mantuvieron estabulados en cajas individuales o colectivas de acrílico transparente con cama de aserrín. Durante su estancia en el bioterio, permanecieron bajo un ciclo de luz-oscuridad invertido de 12 horas, a una temperatura de 24 ± 2 °C, con agua y comida *ad libitum*.

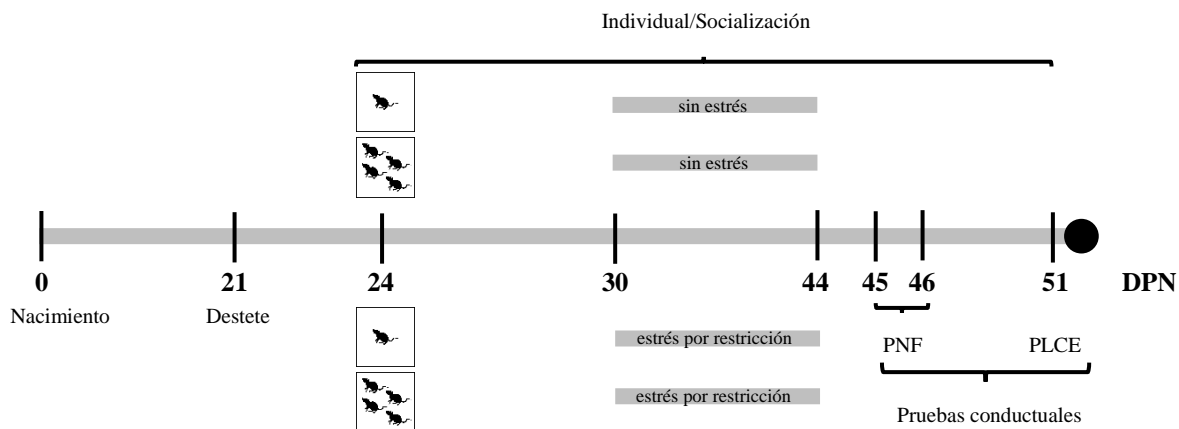
En la Figura 1 se muestra el diseño experimental. Los sujetos experimentales permanecieron con sus madres hasta el día del destete (día post natal [DPN] 21). Posteriormente fueron estabulados en grupo en una condición provisional y, a partir del DPN 24 y hasta el final del experimento, se mantuvieron estabulados de acuerdo con el grupo al que aleatoriamente fueron asignados. El modelo de estrés crónico restrictivo comenzó el DPN 30 y consistió en la introducción del cuerpo completo del sujeto experimental en un tubo de acrílico por 1 hora durante 14 días consecutivos. Mientras la restricción sucedía en un cuarto de manipulación experimental, los sujetos sin exposición a estrés recibieron manipulación por cinco minutos.

Las pruebas conductuales comenzaron el DPN 45, comenzando con la prueba de nado forzado [PNF] (DPN 45 y DPN 46) y finalizando con la prueba de laberinto en cruz elevado [PLCE] (DPN 51). Ambas pruebas conductuales se ejecutaron en una habitación acondicionada para la ejecución de las pruebas de manera individual. Para el registro y análisis conductual se configuró una videocámara con el software *ANY-maze*, cuyo registro fue ciego a las condiciones de grupo de los sujetos experimentales.

Al finalizar las pruebas, se sacrificó a los sujetos. Finalmente, se exportaron los datos registrados a la interfaz del software *IBM SPSS* versión 25 para realizar el análisis estadístico pertinente.

Figura 1

Diseño experimental



Nota. DPN = día post natal, PNF = prueba de nado forzado, PLCE = prueba de laberinto en cruz elevado.

Pruebas Conductuales

Prueba de Nado Forzado

Originalmente desarrollada por Porsolt et al. en 1978, la prueba se lleva a cabo en un cilindro de acrílico transparente de 20 centímetros de diámetro y 45 centímetros de altura, con agua a los 30 cm a una temperatura de 23 a 25°C. Consta de dos fases: una fase de preprueba (sin registro conductual) y una fase de prueba (con registro conductual). En la fase de preprueba, el sujeto es colocado dentro del cilindro por 15 minutos para promover la pronta adopción de la postura de inmovilidad durante la fase de prueba. Después de 24 horas de haber realizado la preprueba, se lleva a cabo la prueba; donde el sujeto experimental es colocado dentro del cilindro por 5 minutos para registrar el tiempo de inmovilidad (conducta tipo-depresiva), en nado

(movimiento horizontal) y de escalamiento (movimiento vertical). La inmovilidad consiste en la suspensión del cuerpo de la rata con los mínimos movimientos necesarios para mantener la cabeza a flote (Slattery & Cryan, 2012).

Prueba de Laberinto en Cruz Elevado

Originalmente desarrollada por Handley y Mithani en 1984, la prueba se lleva a cabo en una plataforma elevada 50 centímetros del suelo, conformada por dos brazos abiertos y dos brazos cerrados (35 cm x 5 cm) unidos por una intersección en forma de cruz. Para empezar la prueba, el sujeto es colocado en la intersección viendo hacia el brazo abierto; una vez colocado, se registra el tiempo en brazos abiertos, el tiempo en brazos cerrados (conducta tipo-ansiosa) y el tiempo en la intersección de brazos. La prueba dura 10 minutos (Walf & Frye, 2007).

Consideraciones Éticas

El proyecto fue aprobado por la Jefatura del Laboratorio de Neurociencias de la Universidad Iberoamericana Ciudad de México de acuerdo con las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio planteadas en las normas Oficiales Mexicanas (NOM-029-ZOO-1995 y NOM-062-ZOO-1999) y en las Normas Internacionales para la Investigación Biomédica con Animales del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas vigentes. Todos los sujetos experimentales fueron tratados con base en los lineamientos especificados por la *Guía para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio* del *National Institutes of Health* (NIH), minimizando al máximo el número de animales. El sacrificio de los sujetos se llevó a cabo con la menor exposición a dolor posible, utilizando cámaras de anestesia con isoflurano.

Análisis de Datos

Se reportaron los registros de las pruebas conductuales para cada grupo: las conductas de inmovilidad (conducta tipo-depresiva), de escalamiento y de nado se describieron mediante la media y desviación estándar del tiempo registrado en segundos; del mismo modo que los tiempos (segundos) en brazos cerrados (conducta tipo-ansiosa), brazos abiertos e intersección de brazos.

Para evaluar el efecto de la condición de estabulación (socialización vs estabulación individual) y la condición de estrés (sin estrés vs estrés crónico restrictivo) sobre cada una de las variables dependientes, se realizó un análisis univariado de la varianza (ANOVA) de dos vías. Posteriormente, con el fin de evaluar si existe una interacción significativa entre la condición de estabulación y la condición de estrés considerando la relación entre las conductas tipo-depresiva (conducta de inmovilidad) y tipo-ansiosa (tiempo en brazos cerrados), se realizó un análisis multivariado de la varianza (MANOVA) de dos vías. El nivel de significancia se estableció con un valor $p < .05$ con pruebas de dos colas. Para las comparaciones múltiples por parejas de las pruebas post hoc, tanto de los ANOVA como del MANOVA, se consideró el ajuste para comparaciones de Bonferroni.

Resultados

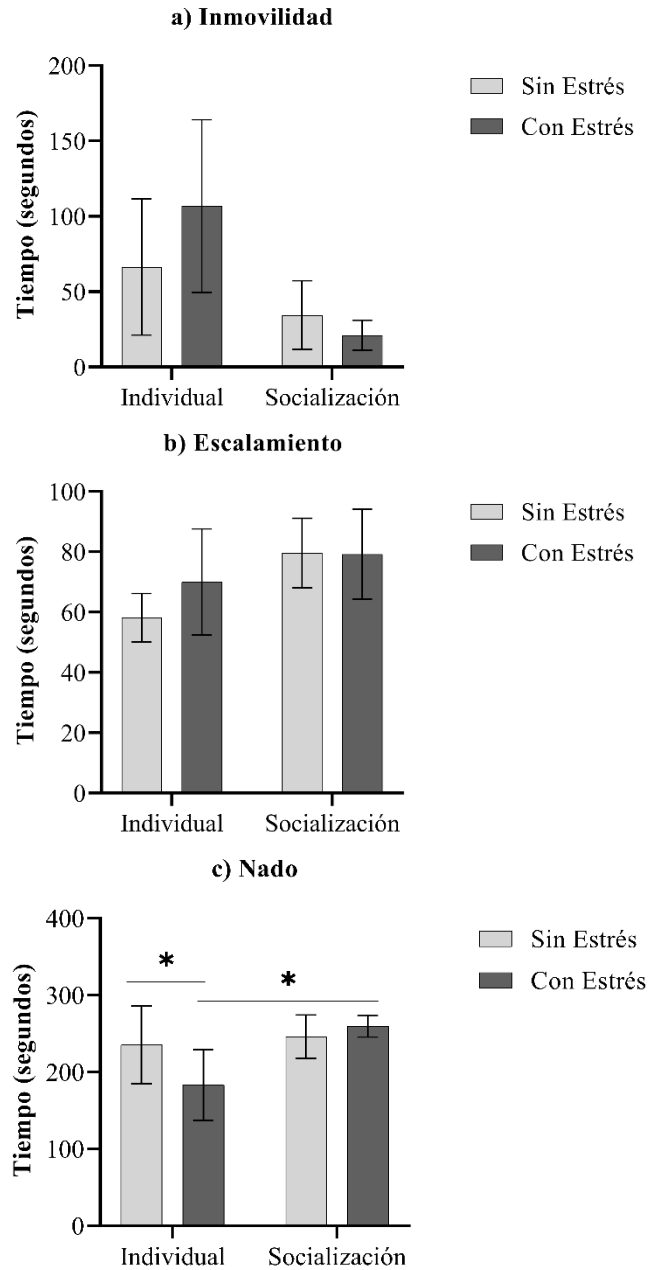
Descripción Conductual y Comparación por Grupo en las Pruebas de Nado Forzado y de Laberinto en Cruz Elevado

En la Tabla 1 se aprecian la media y desviación estándar de cada registro conductual por grupo. El ANOVA de dos vías identificó que la interacción principal (Condición de Estabulación x Condición de Estrés) no fue significativa para el tiempo en inmovilidad ($F_{(1, 19)} = 2.85, p = .108, \eta^2 = .13$) ni para el tiempo en escalamiento ($F_{(1, 23)} = 1.14, p = .298, \eta^2 = .06$). Con respecto a los efectos principales, mientras que el análisis reveló que la condición de estrés tampoco resultó significativa para el tiempo en inmovilidad ($F_{(1, 19)} = 0.73, p = .405, \eta^2 = .04$) ni para el tiempo en escalamiento ($F_{(1, 23)} = 0.99, p = .333, \eta^2 = .05$), la condición de estabulación se evidenció significativa para ambos ($F_{(1, 19)} = 13.57, p = .002, \eta^2 = .42$; $F_{(1, 23)} = 7.12, p = .015, \eta^2 = .27$, respectivamente). De acuerdo con el contraste de medias, los grupos en socialización (27.73 ± 11.02) presentaron significativamente menos tiempo en conducta de inmovilidad (Figura 2a) en comparación con los grupos en estabulación individual (86.56 ± 11.56). Por otro lado, los grupos en socialización (79.45 ± 3.97) estuvieron significativamente más tiempo en conducta de escalamiento (Figura 2b) en comparación con los grupos en estabulación individual (64.11 ± 4.16) durante la prueba de nado forzado.

Finalmente, el ANOVA de dos vías identificó que la interacción principal fue significativa para el tiempo en conducta de nado ($F_{(1, 19)} = 4.61, p = .045, \eta^2 = .19$). Las comparaciones por parejas ajustadas con Bonferroni evidenciaron que las diferencias estadísticamente significativas estaban entre los grupos Individual/Con Estrés e Individual/Sin Estrés ($p = .030$) y entre los grupos Individual/Con Estrés y Socialización/Con Estrés ($p = .002$) (Figura 2c).

Figura 2

Registros conductuales por grupo durante la prueba de nado forzado



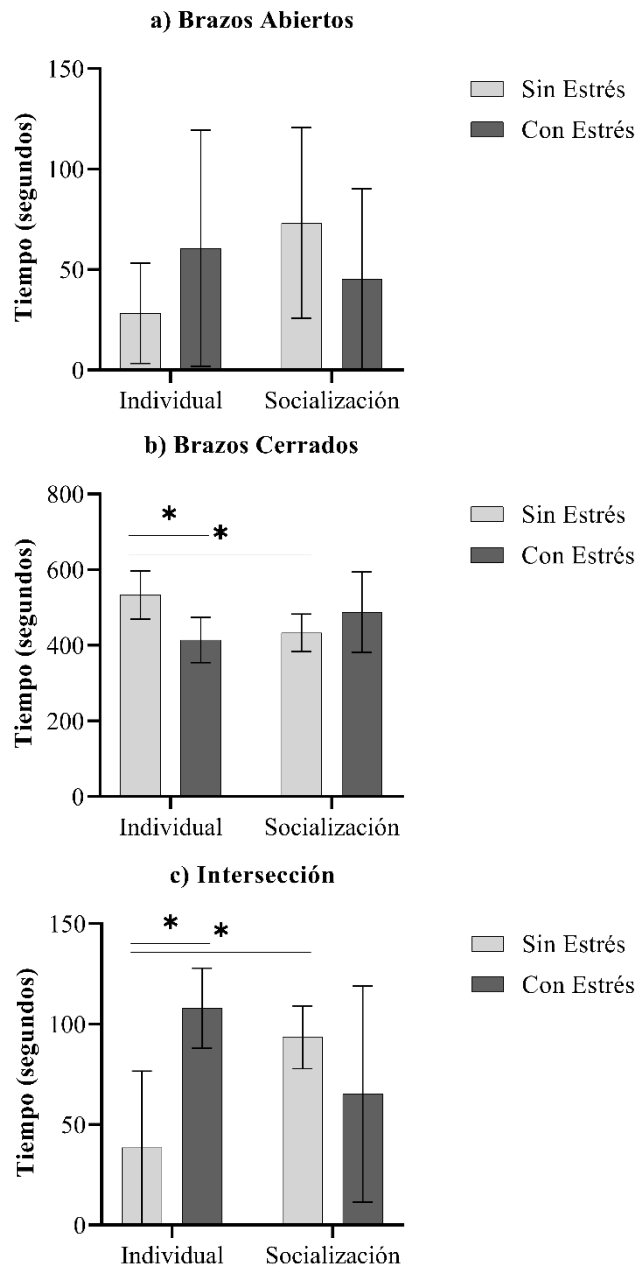
Nota. Media y desviación estándar (± 1) del tiempo en conducta de inmovilidad, de escalamiento y de nado por grupo durante la prueba de nado forzado.

* $p < .05$

El ANOVA de dos vías identificó que ni la interacción principal (Condición de Estabulación x Condición de Estrés) ($F_{(1, 20)} = 2.01, p = .179, \eta^2 = .11$) ni los efectos principales de condición de estabulación ($F_{(1, 20)} = 0.48, p = .497, \eta^2 = .03$) y de condición de estrés ($F_{(1, 20)} = 0.01, p = .918, \eta^2 = .00$) tuvieron un efecto significativo sobre el tiempo en brazos abiertos (Figura 3a) durante la prueba de laberinto en cruz elevado.

Por el contrario, el ANOVA de dos vías señaló que la interacción principal fue significativa para el tiempo en brazos cerrados ($F_{(1, 20)} = 7.06, p = .017, \eta^2 = .31$). Las comparaciones por parejas ajustadas con Bonferroni evidenciaron que las diferencias estadísticamente significativas estaban entre los grupos Individual/Sin Estrés y Socialización/Sin Estrés ($p = .045$) y entre los grupos Individual/Sin Estrés e Individual/Con Estrés ($p = .020$) (Figura 3b).

Con respecto al tiempo en la intersección de brazos, el ANOVA de dos vías identificó que la interacción principal fue significativa ($F_{(1, 20)} = 9.57, p = .007, \eta^2 = .37$). Las comparaciones por parejas ajustadas con Bonferroni evidenciaron que las diferencias estadísticamente significativas estaban entre los grupos Individual/Sin Estrés y Socialización/Sin Estrés ($p = .026$) y entre los grupos Individual/Sin Estrés e Individual/Con Estrés ($p = .007$) (Figura 3c).

Figura 3*Registros conductuales por grupo durante la prueba de laberinto en cruz elevado*

Nota. Media y desviación estándar (± 1) del tiempo en brazos abiertos, en brazos cerrados y en la intersección de brazos por grupo durante la prueba de laberinto en cruz elevado.

* $p < .05$

Tabla 1*Registros conductuales por grupo durante las pruebas conductuales*

	Individual		Socialización	
	Sin Estrés	Con Estrés	Sin Estrés	Con Estrés
Inmovilidad	66.28 ± 45.08	106.84 ± 57.30	34.41 ± 22.77	21.05 ± 10.5
Escalamiento	58.17 ± 8.06	70.04 ± 17.62	79.66 ± 11.50	79.23 ± 14.91
Nado	235.54 ± 50.70	183.11 ± 45.88	245.92 ± 28.21	259.70 ± 14.05
Brazos abiertos	28.32 ± 28.64	60.60 ± 58.81	73.14 ± 47.50	45.30 ± 49.65
Brazos cerrados	533.16 ± 63.87	414.28 ± 60.21	432.82 ± 49.27	487.60 ± 106
Intersección	38.52 ± 38.04	107.86 ± 19.94	93.40 ± 15.61	65.14 ± 53.76

Nota. Media y desviación estándar de cada registro conductual por grupo durante las pruebas de nado forzado y de laberinto en cruz elevado.

Comparación Entre Grupos de las Conductas Tipo-Depresiva y Tipo-Ansiosa

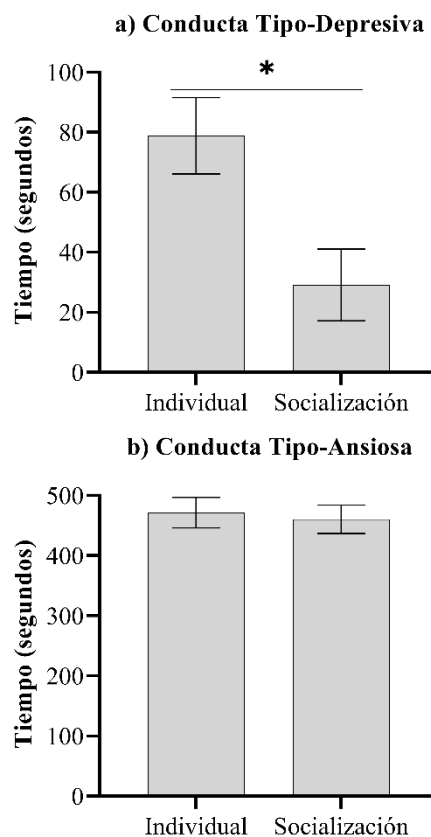
Para presentar los resultados del modelo MANOVA de dos vías, se consideraron la conducta de inmovilidad como la conducta tipo-depresiva y el tiempo en brazos cerrados como la conducta tipo-ansiosa.

Contemplando la conducta tipo-depresiva y la conducta tipo-ansiosa, el MANOVA de dos vías identificó que la interacción principal (Condición de Estabulación x Condición de Estrés) no fue significativa ($F_{(2, 14)} = 2.85$, $p = .091$, $\eta^2 = .29$). Empero, mientras que el análisis reveló que la condición de estrés tampoco resultó significativa ($F_{(2, 14)} = 0.35$, $p = .712$, $\eta^2 = .05$), la condición de estabulación se evidenció significativa ($F_{(2, 14)} = 5.03$, $p = .023$, $\eta^2 = .42$).

En tanto a la condición de estabulación como efecto principal significativo, el contraste de medias determinó diferencias estadísticamente importantes para la conducta tipo-depresiva ($F_{(1, 15)} = 8.11, p = .012, \eta^2 = .35$), no así para la conducta tipo-ansiosa ($F_{(1, 19)} = 0.11, p = .749, \eta^2 = .01$) en relación con la condición de estabulación; es decir, los grupos en socialización (29.14 ± 12) presentaron significativamente menos tiempo en conducta tipo-depresiva en comparación con los grupos en estabulación individual (78.83 ± 12.70) durante la prueba de nado forzado (Figura 4).

Figura 4

Tiempo en conducta tipo-depresiva y conducta tipo-ansiosa por condición de estabulación



Nota. Media marginal estimada y desviación estándar (± 1) del tiempo en conducta tipo-depresiva y en conducta tipo-ansiosa por condición de estabulación durante las pruebas conductuales.

* $p < .05$

Al contrastar los resultados obtenidos en el modelo univariado con el modelo multivariado, se encontró que el hallazgo del ANOVA de dos vías, referente al efecto significativo de la condición de estabulación sobre la conducta tipo-depresiva, se mantuvo en el MANOVA de dos vías. Por otro lado, para la conducta tipo-ansiosa, el ANOVA de dos vías señaló que la interacción principal (Condición de Estabulación x Condición de Estrés) fue significativa; sin embargo, este hallazgo no se mantuvo en el MANOVA de dos vías.

Discusión

El presente proyecto estudió el efecto del enriquecimiento social sobre las conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa acentuadas a través de un modelo de estrés crónico en roedores. Particularmente, se evaluó el efecto de la manipulación de la condición de estabulación, así como su interacción con un modelo de estrés crónico restrictivo, sobre la conducta de inmovilidad (asociada a síntomas de desesperanza) y la aversión a espacios abiertos y elevados en dos pruebas conductuales ampliamente utilizadas en la investigación con modelos animales. Los resultados obtenidos sugieren que una condición experimental de enriquecimiento social tiene efectos atenuadores significativos sobre la manifestación de la conducta tipo-depresiva, no así sobre la manifestación de la conducta tipo-ansiosa. Hasta ahora, son escasos los estudios que evalúan el efecto de condiciones enriquecidas socialmente sobre más de una conducta asociada a la exposición de estrés; además de que las investigaciones se han limitado a confrontar estos efectos contra modelos de estrés crónico por aislamiento social. Por tanto, el presente proyecto contribuye al fortalecimiento del estudio del enriquecimiento social como atenuador de la conducta tipo-depresiva, así como a las consideraciones sobre la efectividad de la restricción crónica de movimiento para acentuar conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa en roedores.

Resultado Principal: Conducta Tipo-Depresiva

En el proyecto se encontró que el enriquecimiento social actúa como un atenuador robusto de la manifestación de conducta tipo-depresiva, lo que concuerda con los resultados de estudios recientes (Kikusui et al., 2006; Kiyokawa et al., 2018; Wilkin & Menard, 2020). Entre ellos, Du Preez et al. (2021) reportaron menor tiempo en inmovilidad durante la prueba de nado forzado en grupos en enriquecimiento social en comparación con grupos en estabulación individual tras un

modelo de estrés crónico impredecible. De manera consistente a sus resultados, en el presente proyecto los grupos en la condición de enriquecimiento social mostraron significativamente menos tiempo en inmovilidad que los grupos en estabulación individual. Al respecto, se mostró en el modelo multivariado considerando ambas conductas asociadas a la exposición de estrés crónico (conducta tipo-depresiva y conducta tipo-ansiosa), lo que evidencia el efecto atenuador robusto de condiciones enriquecidas socialmente. Como correlato subyacente a este hallazgo, se ha de considerar la mediación del efecto promotor de neurogénesis hipocampal que tiene la exposición a enriquecimiento social. A este respecto, Lu et al. (2003) señalan que podría existir mayor supervivencia y proliferación neuronal en el giro dentado del hipocampo (estructura implicada en la regulación del afecto) de los roedores en condiciones de estabulación compartida en comparación con los roedores en estabulación individual. Estos autores mostraron lo anterior en roedores expuestos a enriquecimiento social durante la adolescencia temprana (DPN 22) de 4 a 8 semanas. Del mismo modo, sus resultados sugieren que las modificaciones que los estímulos ambientales (como la estimulación social) suscitan sobre la neurogénesis hipocampal, no son dependientes de mecanismos neurobiológicos subyacentes a los insultos del estrés o de los esteroides adrenales.

Resultado Principal: Conducta Tipo-Ansiosa

Al contrario, de acuerdo con el análisis realizado, el enriquecimiento social no atenuó la manifestación de la conducta tipo-ansiosa. Se hipotetizó que, en comparación con los grupos en estabulación individual, los grupos en la condición de enriquecimiento social mostrarían menor tiempo en brazos cerrados y mayor tiempo en brazos abiertos; porque la evitación de espacios abiertos y elevados no se vería acentuada por los efectos del estrés crónico. Si bien los grupos en

condición de enriquecimiento social mostraron mayor tiempo en brazos abiertos en comparación con los grupos en estabulación individual, esta diferencia no fue significativa. Lo anterior podría deberse tanto a la ineffectividad del modelo de estrés crónico para acentuar conducta tipo-ansiosa, así como por el registro conductual inadecuado por las cualidades de la interpretación de la prueba de laberinto en cruz elevado, donde el registro de la actividad locomotora durante la exploración de brazos está influido por la confrontación de la preferencia por explorar espacios novedosos contra la aversión a espacios abiertos y elevados. Posiblemente, la prueba de campo abierto, donde no se presenta esta confrontación, habría revelado un registro conductual más preciso de la manifestación de síntomas tipo-ansiosos, permitiendo considerar la actividad locomotora sin influencia de otras variables. La literatura al respecto sugiere que el enriquecimiento social de hecho logra atenuar la manifestación de la conducta tipo-ansiosa, medida a través de la prueba de laberinto en cruz elevado (Zorzo et al., 2019). Empero, algunos estudios han encontrado hallazgos contradictorios. Por ejemplo, Wilkin y Menard (2020) reportaron que el estrés crónico intermitente (12 días) promueve la tendencia de exploración en los brazos abiertos durante la prueba conductual, mientras que una condición de enriquecimiento mitiga este efecto: esperando, entonces, mayor tiempo en brazos cerrados. Similar a este hallazgo, Li et al. (2016) observaron que las ratas que se inmovilizaron 30 minutos por 10 días presentaron mayor conducta de exploración en una prueba de aproximación social en comparación al grupo control.

Resultado Secundario: Modelo de Estrés Crónico Restrictivo

Con respecto al modelo de estrés crónico utilizado, los resultados obtenidos indican que la aplicación crónica de estrés restrictivo por 1 hora durante 14 días consecutivos no acentuó la

manifestación de las conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa en las pruebas conductuales utilizadas. Este hallazgo es contradictorio a la imperante literatura científica de modelos de estrés crónico restrictivo de distinta duración que señala su efectividad para inducir conducta tipo-depresiva y/o conducta tipo-ansiosa: 2 horas por 10 días (O'Mahony et al., 2011), 1 hora por 14 días (Carneiro et al., 2017), 2 horas por 15 días (Son et al., 2019), 6 horas por 21 días (Liu et al., 2016), 6 horas por 28 días (Chiba et al., 2012; Xu et al., 2017). Sin embargo, consistente a lo encontrado en el presente proyecto, en el estudio de Sahin et al. (2019) compararon la efectividad de dos modelos de estrés crónico restrictivo (45 minutos por 10 días vs dos sesiones de 45 minutos por 10 días) y, de acuerdo con sus resultados, ambos modelos fallaron en la acentuación de conducta tipo-depresiva, medida a través de la prueba de nado forzado; no obstante, referente a la conducta tipo-ansiosa, encontraron diferencias importantes entre ambos modelos y el grupo control, lo que evidenció la efectividad de ambos paradigmas para acentuar la manifestación de la conducta tipo-ansiosa, medida a través de la prueba de campo abierto. Estos resultados sugieren que el estrés crónico restrictivo consigue sus efectos sobre la conducta tipo-ansiosa a partir de aplicaciones de duración y cronicidad más amplias que la utilizada en este proyecto. Sobre el correlato neurobiológico que sostiene la efectividad del modelo de estrés crónico restrictivo para pronunciar conductas asociadas a psicopatologías (tales como la depresión y la ansiedad), Lucassen et al. (2019) discuten que el deterioro de la neurogénesis hipocampal conllevaría la observación de un decremento significativo en el número de neuronas nuevas en el giro dentado del hipocampo de los roedores sometidos a tal modelo en comparación con roedores no expuestos a estrés crónico. Y, en consecuencia, sugieren una reducción del volumen hipocampal y de la arborización dendrítica que, finalmente, podría predisponer al desarrollo de psicopatologías tales como síntomas tipo-depresivos y tipo-ansiosos en roedores.

Fortalezas y Limitaciones

La principal fortaleza del presente proyecto radica en la inclusión de un análisis multivariado que permitió revelar los efectos robustos de condiciones enriquecidas socialmente en la atenuación de la conducta tipo-depresiva. Estudios anteriores han ignorado el manejo estadístico adecuado de variables altamente correlacionadas entre sí (como la conducta tipo-depresiva y la conducta tipo-ansiosa, ambas asociadas a la exposición de estrés crónico) para sostener sus conclusiones y confrontar la consistencia de sus hallazgos. Como ventajas de realizar análisis multivariados son: el aumento de la potencia de la prueba, la detección de patrones de respuesta multivariados y el control de la tasa de error por familia. Sobre las limitaciones principales del proyecto, se señalan las características específicas de los sujetos experimentales que condicionan el alcance de la generalización de los hallazgos reportados: cepa, edad, sexo, genética, experiencia social y de estrés previa, etc. Con respecto al modelo de variables dependientes, una limitación importante es no considerar variables que posiblemente se encuentren mediando los registros conductuales como variables cognitivas dependientes de hipocampo (por ejemplo, la memoria de reconocimiento social) y variables biológicas (por ejemplo, cuantificación de neurogénesis hipocampal). Futuros estudios deben contemplar variables de respuesta que expliquen la manifestación precisa de conductas asociadas a la exposición a enriquecimiento social y estrés crónico. En torno a las pruebas conductuales utilizadas, se deben seleccionar las pruebas cuyo fundamento e interpretación de registro sea compatible y faciliten su manejo en modelos multivariados. Estudios ulteriores deben examinar la compatibilidad de la prueba de nado forzado con la prueba de campo abierto, la cual es preferentemente utilizada en combinación con la prueba de nado forzado debido a la interpretación de su registro conductual. Finalmente, en relación con el modelo de estrés crónico

aplicado en el presente proyecto, una limitación es que fue sensible sus efectos en la acentuación de las conductas evaluadas a través de las pruebas conductuales que se han reportado en otros estudios, por lo que se recomienda sólo aplicar protocolos de estrés crónico restrictivo que hayan demostrado su efectividad en diversas replicaciones.

Conclusión

En conclusión, los hallazgos de este proyecto proveen un marco de referencia que se suma a los estudios más recientes que abordan la interacción entre el enriquecimiento social y distintos modelos de estrés crónico en roedores. Con respecto al enriquecimiento social, los resultados demuestran que tiene efectos atenuadores robustos sobre la manifestación de conducta tipo-depresiva que se mantienen incluso en análisis multivariados. Estos efectos, como se ha sugerido en otros estudios, podrían tener un alcance no sólo protector sino reparador de los efectos nocivos del estrés, tanto agudo y crónico, sobre la conducta. Además, en contradicción con otras investigaciones, el análisis realizado reveló que la aplicación de 1 hora por 14 días de estrés restrictivo no acentuó las conductas tipo-depresiva y tipo-ansiosa evaluadas a través de la prueba de nado forzado y de laberinto en cruz elevado. Futuras investigaciones deben confrontar paradigmas de enriquecimiento social contra diversos modelos de estrés, así como replicar sólo aplicaciones robustas del modelo de estrés crónico restrictivo que consigan evidenciar sus características y efectos particulares sobre el comportamiento y el cerebro; además de considerar la evaluación conductual a través de pruebas con alta compatibilidad.

Referencias

- Akers, K., Martínez, A., Restivo, L., Yiu, A., De Cristofaro, A., Hsiang, H., Wheeler, A., Guskjolen, A., Niibori, Y., Shoji, H., Ohira, S., Richards, B., Miyakawa, T., Josselyn, S. & Frankland, P. (2014). Hippocampal Neurogenesis Regulates Forgetting During Adulthood and Infancy. *Science*, 344(598), 598-602.
<https://doi.org/10.1126/science.1248903>
- Altman, J. & Das, G. D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *The Journal of Comparative Neurology*, 124(3), 319-335. <https://doi.org/10.1002/cne.901240303>
- Anacker, C. & Hen, R. (2017). Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility - linking memory and mood. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(6), 335-346.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2017.45>
- Ato, M., López, J. & Benavente, A. (2013). Un sistema de clasificación de los diseños de investigación en psicología. *Anales de Psicología*, 29(3), 1038-1059.
<http://dx.doi.org/10.6018/analesps.29.3.178511>
- Baumans, V. (2005). Environmental Enrichment for Laboratory Rodents and Rabbits: Requirements of Rodents, Rabbits, and Research. *Institute of Laboratory Animal Resources Journal*, 46(2), 162-170. <https://doi.org/10.1093/ilar.46.2.162>
- Biggio, F., Mostallino, M., Talani, G., Locci, V., Mostallino, R., Calandra, G., Sanna, E. & Biggio, G. (2019). Social enrichment reverses the isolation-induced deficits of neuronal

- plasticity in the hippocampus of male rats. *Neuropharmacology*, 151, 45-54.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.03.030>
- Briones, B. & Gould, E. (2019). Adult Neurogenesis and Stress. En Fink, G. *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology* (79-92). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813146-6.00007-2>
- Carneiro, P., Zaniboni, C., Carmona, I., Fonseca, A. & Canto, A. (2017). Preliminary behavioral assessment of cagemates living with conspecifics submitted to chronic restraint stress in mice. *Neuroscience Letters*, 657, 204-210. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.07.008>
- Chiba, S., Numakawa, T., Ninomiya, M., Richards, M., Wakabayashi, C. & Kunugi, H. (2012). Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(1), 112-119.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.05.018>
- Colucci-D'Amato, L., Bonavita, V. & di Porzio, U. (2006). The end of the central dogma of neurobiology: stem cells and neurogenesis in adult CNS. *Neurological Sciences*, 27(4), 266-270. <https://doi.org/10.1007/s10072-006-0682-z>
- Dranovsky, A. & Hen, R. (2006). Hippocampal Neurogenesis: Regulation by Stress and Antidepressants. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1136-1143.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.082>
- Du Preez, A., Onorato, D., Eiben, I., Musaelyan, K., Egeland, M., Zunszain, P., Fernandez, C., Thuret, S. & Pariante, C. (2021). Chronic stress followed by social isolation promotes

- depressive-like behaviour, alters microglial and astrocyte biology and reduces hippocampal neurogenesis in male mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 91, 24-27.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.015>
- Duval, F., González, F. & Rabia, H. (2010). Neurobiología del estrés. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 48(4), 307-318. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272010000500006>
- Eriksson, P., Perfilieva, E., Bjork, T., Alborn, A., Nordborg, C., Peterson, D. & Gage, F. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4(11), 1313-1317.
<https://doi.org/10.1038/3305>
- Escorihuela, R. & Fernández, A. (1998). Modelos animales en psicopatología y psicofarmacología: del análisis experimental de la conducta a la neurogenética. *Behavioral Psychology*, 6(1), 165-192.
- Evans, J., Sun, Y., McGregor, A. & Connor, B. (2012). Allopregnanolone regulates neurogenesis and depressive/anxiety-like behaviour in a social isolation rodent model of chronic stress. *Neuropharmacology*, 63, 1315-1326. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.08.012>
- Fa, M., Xia, L., Anunu, R., Kehat, O., Kriebel, M., Volkmer, H. & Richter, G. (2014). Stress modulation of hippocampal activity - Spotlight on the dentate gyrus. *Neurobiology of Learning and Memory*, 112, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.04.008>
- Fares, R., Belmeguenai, A., Sanchez, P., Kouchi, H., Bodennec, J., Morales, A., Georges, B., Bonnet, C., Bouvard, S., Sloviter, S. & Bezin, L. (2013). Standardized Environmental Enrichment Supports Enhanced Brain Plasticity in Healthy Rats and Prevents Cognitive Impairment in Epileptic Rats. *Plos ONE*, 8(1), xxx-xxx.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053888>

- Galea, L., Wainwright, S., Roes, M., Duarte, P., Chow, C. & Hamson, D. (2013). Sex, Hormones and Neurogenesis in the Hippocampus: Hormonal Modulation of Neurogenesis and Potential Functional Implications. *Journal of Neuroendocrinology*, 25(11), 1039-1061.
<https://doi.org/10.1111/jne.12070>
- Gheusi, G., Ortega, I., Murray, K. & Marie, P. (2009). A niche for adult neurogenesis in social behavior. *Behavioural Brain Research*, 200(2), 315-322.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.02.006>
- Gómez, B. & Escobar, A. (2002). Neuroanatomía del estrés. *Revista Mexicana de Neurociencias*, 3(5), 273-282.
- Gould, E. (2007). How widespread is adult neurogenesis in mammals? *Nature Reviews Neuroscience*, 8(6), 481-488. <https://doi.org/10.1038/nrn2147>
- Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B., Flugge, G. & Fuchs, E. (1998). Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(6), 3168-3171.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.3168>
- Grégoire, C., Bonenfant, D., Le Nguyen, A., Aumont, A. & Fernandes, K. (2014). Untangling the influences of Voluntary Running, Environmental Complexity, Social Housing and Stress on Adult Hippocampal Neurogenesis. *Plos ONE*, 9(1), xxx-xxx.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086237>
- Gubert, C. & Hannan, A. (2019). Environmental enrichment as an experience-dependent modulator of social plasticity and cognition. *Brain Research*, 1717(15), 1-14.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.03.033>

- Hannula, D. & Duff, M. (2017). *The Hippocampus from Cells to Systems*. Springer.
- Hanson, N., Owens, M., Boss, K., Weiss, J. & Nemeroff, C. (2011). Several stressors fail to reduce adult hippocampal neurogenesis. *Psychoneuroendocrinology*, 36(10), 1520-1529. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.006>
- Holmes, M. (2016). Social regulation of adult neurogenesis: A comparative approach. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 41, 59-70. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.02.001>
- Joels, M., Karst, H., Krugers, H. & Lucassen, P. (2007). Chronic stress: Implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 28(2-3), 72-96. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.04.001>
- Kaplan, M. & Hinds, J. (1977). Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light. *Science*, 197(4308), 1092-1094. <https://doi.org/10.1126/science.887941>
- Katz, R. (1981). Animal model of depression: Effects of electroconvulsive shock therapy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 5(2), 273-277. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(81\)90009-9](https://doi.org/10.1016/0149-7634(81)90009-9)
- Kikusui, T., Winslow, J. & Mori, Y. (2006). Social buffering: relief from stress and anxiety. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1476), 2215-2228. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1941>
- Kiyokawa, Y., Kawai, K. & Takeuchi, Y. (2018). The benefits of social buffering are maintained regardless of the stress level of the subject rat and enhanced by more conspecifics. *Physiology & Behavior*, 194, 177-183. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.05.027>

- Lee, D. & Blackshaw, S. (2012). Functional implications of hypothalamic neurogenesis in the adult mammalian brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 30(8), 615-621. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2012.07.003>
- Li, J., Li, H., Zhou, X., Xu, X., Song, T., Han, S., Zhang, R. & Han, J. (2016). Effects of chronic restraint stress on social behaviors and the number of hypothalamic oxytocin neurons in male rats. *Neuropeptides*, 60, 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2016.08.011>
- Liu, L., Zhou, X., Zhang, Y., Liu, Y., Yang, L., Pu, J., Zhu, D., Zhou, C. & Xie, P. (2016). The identification of metabolic disturbances in the prefrontal cortex of the chronic restraint stress rat model of depression. *Behavioural Brain Research*, 305, 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.03.005>
- Lieberwirth, C., Pan, Y., Liu, Y., Zhang, Z. & Wang, Z. (2016). Hippocampal adult neurogenesis: Its regulation and potential role in spatial learning and memory. *Brain Research*, 1644, 127-140. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.05.015>
- Lu, L., Bao, G., Chen, H., Xia, P., Fan, X., Zhang, J., Pei, G. & Ma, L. (2003). Modification of hippocampal neurogenesis and neuroplasticity by social environments. *Experimental Neurology*, 183(2), 600-609. [https://doi.org/10.1016/S0014-4886\(03\)00248-6](https://doi.org/10.1016/S0014-4886(03)00248-6)
- Lucassen, P., Oomen, C., Schouten, M., Encinas, J. & Fitzsimons, C. (2019). Adult Neurogenesis, Chronic Stress and Depression. En Canales, J. *Adult Neurogenesis in the Hippocampus* (177-206). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801977-1.00008-8>

Ming, G. & Song, H. (2011). Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*, 70(4), 687-702.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.001>

Mobley, A. (2019). Introduction to Adult Neurogenesis. En Mobley, A. *Neural Stem Cells and Adult Neurogenesis* (97-116). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/B978-0-12-](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811014-0.00005-6)

[811014-0.00005-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811014-0.00005-6)

Moscoso, M. (2009). De la mente a la célula: impacto del estrés en

psiconeuroinmunoendocrinología. *Liberabit*, 15(2), 143-152.

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-48272009000200008&lng=es&tlng=es)

[48272009000200008&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-48272009000200008&lng=es&tlng=es)

Mumtaz, F., Imran, M., Muhammad, Z. & Reza, A. (2018). Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model-A comprehensive review. *Biomedicine &*

Pharmacotherapy, 105, 1205-1222. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.086>

Nakagawa, Y., To, M., Saruta, J., Yamamoto, Y., Yamamoto, T., Shimizu, T., Kamata, Y.,

Matsuo, M. & Tsukinoki, K. (2019). Effect of social isolation stress on saliva BDNF in

rat. *Journal of Oral Science*, 61(4), 516-520. <https://doi.org/10.2334/josnusd.18-0409>

O'Mahony, C., Clarke, G., Gibney, S., Dinan, T. & Cryan, J. (2011). Strain differences in the neurochemical response to chronic restraint stress in the rat: Relevance to depression.

Pharmacology Biochemistry and Behavior, 97(4), 690-699.

<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.11.012>

- Opendak, M., Briones, B. & Gould, E. (2016). Social behavior, hormones and adult neurogenesis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *41*, 71-86.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.02.002>
- Peragine, D., Simpson, J., Mooney, S., Lovern, M. & Holmes, M. (2014). Social regulation of adult neurogenesis in a eusocial mammal. *Neuroscience*, *268*, 10-20.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.02.044>
- Pham, K., Nacher, J., Hof, P. & McEwen, B. (2003). Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *European Journal of Neuroscience*, *17*(4), 879-886. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02513.x>
- Rakic, P. (1985). Limits of neurogenesis in primates. *Science*, *227*(4690), 1054-1056.
<https://doi.org/10.1126/science.3975601>
- Ramon y Cajal, S. (1913). *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*. Imprenta de Hijos de Nicolás Moya.
- Rodríguez-Fernández, J., García-Acer, M. & Franco, P. (2013). Neurobiología del estrés agudo y crónico: su efecto en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la memoria. *Universitas Médica*, *54*(4), 472-494. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231029998005>
- Rosenzweig, M., Bennett, E., Hebert, M. & Morimoto, H. (1978). Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. *Brain Research*, *153*(3), 563-576.
<https://doi.org/10.1016/0006-89937890340-2>

Sahin, Z., Ozkurkculer, A., Koc, A., Solak, H., Ozen, R., Cakan, P., Isik, Z. & Kutlu, S. (2019).

An Evaluation of the Effects of Two Chronic Immobilization Stress Protocols on Depression/Anxiety-Related Behavior in Male Rats. *Acibadem Univ Saglik Bilim Derg*, 10(3), 535-541. <https://doi.org/10.31067/0.2019.186>

Scaccianoce, S., Del Bianco, P., Paolone, G., Caprioli, D., Mdafferi, A., Nencini, P. & Badiani,

A. (2006). Social isolation selectively reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor without altering plasma corticosterone. *Behavioural Brain Research*, 168(2), 323-325. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.04.024>

Schoenfeld, T. & Gould, E. (2012). Stress, stress hormones, and adult neurogenesis.

Experimental Neurology, 233(1), 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.01.008>

Slattery, D. & Cryan, J. (2012). Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature Protocols*, 7(6), 1009-1014.

<https://doi.org/10.1038/nprot.2012.044>

Snyder, J. (2019). Recalibrating the Relevance of Adult Neurogenesis. *Trends in Neurosciences*,

42(3), 164-178. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.12.001>

Son, H., Yang, J., Kim, H. & Lee, D. (2019). A Chronic Immobilization Stress Protocol for

Inducing Depression-Like Behavior in Mice. *Journal of Visualized Experiments*, (147).

<https://doi.org/0.3791/59546>

Spritzer, M., Ibler, E., Inglis, W. & Curtis, M. (2011). Testosterone and social isolation influence adult neurogenesis in the dentate gyrus of male rats. *Neuroscience*, 195, 180-190.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.08.034>

Stewart, K. L. (2017). Experimental Variables. *Principles of Animal Research*, x(x), 75-92.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802151-4.00005-0>

Toda, T., Parylak, S., Linker, S. & Gage, F. (2018). The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease. *Molecular Psychiatry*, 24, 67-87.

<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0036-2>

Viana, J., Souza, B., Antoniazzi, V., Souza, C., Vedovelli, V., Paludo, L., Martins, M. & Bromber, E. (2019). Social isolation and social support at adulthood affect epigenetic mechanisms, brain-derived neurotrophic factor levels and behavior of chronically stressed rats. *Behavioural Brain Research*, 366, 36-44. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.025>

Walf, A. & Frye, C. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, 2, 322-328. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>

Westenbroek, C., Den, J., Veenhuis, M. & Ter. G. (2004). Chronic stress and social housing differentially affect neurogenesis in male and female rats. *Brain Research Bulletin*, 64(4), 303-308. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.08.006>

Wilkin, M. & Menard, J. (2020). Social housing ameliorates the enduring effects of intermittent physical stress during mid-adolescence. *Physiology & Behavior*, 214, xxx-xxx.

<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112750>

Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S. & Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mil stress, and its restoration by tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, 93, 358-364. <https://doi.org/10.1007/BF00187257>

Xu, P., Wang, K., Lu, C., Dong, L., Chen, Y., Wang, Q., Shi, Z., Yang, Y., Chen, S. & Liu, X.

(2017). Effects of the chronic restraint stress induced depression on reward-related learning in rats. *Behavioural Brain Research*, 321, 185-192.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.12.045>

Zaletel, I., Filipovic., D. & Puskas, N. (2017). Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. *Reviews in the Neurosciences*, 28(6), 675-692.

<https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0072>

Zorzo, C., Méndez, M., Méndez, M. & Arias, J. (2019). Adult social isolation leads to anxiety and spatial memory impairment: Brain activity pattern of Cox and c-Fos. *Behavioural Brain Research*, 365, 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.011>