

*EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE COCAÍNA
(30 mg/kg.) SOBRE LA CONDUCTA MATERNA
Y DE LA ADMINISTRACIÓN PRENATAL DE COCAÍNA
Y DE LA CONDUCTA MATERNA, SOBRE LA CONDUCTA
EMOCIONAL Y LA INGESTA DE COCAÍNA (30 mg/kg)
Y AGUA EN RATONES ADULTOS*

MARÍA DEL PILAR SANTACRUZ*

CENTRO DE ESTUDIOS E INVESTIGACIONES SOBRE ADICCIONES Y VIOLENCIA
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE COLOMBIA

The chronic administration effects of cocaine (30 mg/kg) (s.c.) were analysed in gestation period on the maternal behaviour (M) on female mice and the effects of prenatal chronic treatment of cocaine (30 mg/kg) and the CM (biological mother vs. nurse) in the emotional behaviour and in the cocaine uptake 30 mg/kg and water in the adult female and male mice. 14 females in gestation period were aleatorily assigned into two groups, a one group to daily cocaine application (30 mg/kg) and the second group to saline solution. From the first day to twelve day of pregnancy. After parturition the cross- nursing was made, each mother kept biological young two males and two females, and four fosters young . The EB of young and mother was treated in the 5 week. The first evaluation and the cocaine uptake were not differential because of the experimental treatment. Effects of the prenatal treatment in the emotional behaviour to long term were found (second evaluation) and potencies for the free uptake of cocaine (30 mg/kg) mainly in the females, which were more anxious because of the highest water uptake and the least exploration. The prenatal treatment with cocaine (30 mg/kg) was stronger that the bring up conclusion in the emotionality and the effects to young females more the males.

Key words: experimental, psychology, psychopharmacology, drogaddiction, cocaine.

Las conductas afiliativas son todas las interacciones que se dan en presencia de uno o más congéneres, estas interacciones definen las relaciones entre ellos e incluyen diferentes unidades conductuales que garantizan la sobrevivencia de la especie. (Díaz, 1985) La conducta materna (CM) es una de las conductas afiliativas de gran impor-

tancia en la mayoría de las especies, a excepción de los reptiles y algunas clases de insectos, se enfoca en la interdependencia que facilita el vínculo madre/hijo y analiza el cuidado de las hembras hacia sus crías. Éstas obtienen de su madre componentes biológicos y comportamentales fundamentales, (como son las primeras inte-

* Directora de la investigación. E-mail: psicología@ucatolica.edu.co.

racciones sociales del individuo), que las capacita para el manejo de su ambiente y su posterior adaptación.

Así las madres crónicamente deprimidas influyen negativamente en el infante, dado que el bebé está expuesto a un desequilibrio fisiológico, bioquímico y conductual, causado por el imbalance bioquímico y la interacción conductual desorganizada materna como experiencia neonatal temprana. Los infantes con experiencia de vínculos desorganizados en la infancia temprana (relación madre/hijo de los 24 a los 42 meses), correlacionaron significativamente con bajo desempeño académico, conductas problema en el preescolar, en la escuela elemental y el bachillerato, con psicopatología y disociación en la adolescencia (Field, 1998). La madre con enfermedad psiquiátrica lesiona profundamente el futuro funcionamiento emocional y social de su hijo, aumentando la probabilidad de que ellos padezcan de las mismas problemáticas. Se encontró alta correlación entre las madres con enfermedad psiquiátrica e hijos que presentan depresión, desórden de pánico y desórden obsesivo-compulsivo entre otros. (Weinberg y Tronick, 1998). Los patrones de comportamiento desadaptativos son el producto de la interacción entre el individuo y su ambiente, del cual la relación madre/hijo es una parte fundamental (Carlos, 1998).

La interacción madre/hijo es de gran importancia desde el momento de la concepción, por esta razón muchos profesionales de la salud se han enfocado en prevenir los posibles efectos teratogénicos que puede causar el consumo materno de drogas de diversa índole. La farmacocinética durante la preñez tiene una compleja interacción entre la madre y el feto, dado

que la placenta es un órgano que transmite los nutrientes (y las drogas), la secreción hormonal, la inmunidad y el metabolismo de ciertas sustancias. Los riesgos que presenta el abuso de drogas durante el embarazo ganó gran atención desde los 60s, porque ante el consumo materno el feto sufre peligrosamente los resultados de esta conducta por las implicaciones en la salud, manifestadas en numerosas complicaciones médicas y obstétricas, como resultado directo de la sustancia que abusan y el estilo de vida, caracterizado por aislamiento social, mala nutrición, promiscuidad, hábitos higiénicos deficientes y el policonsumo de drogas. Estas complicaciones tienen un efecto significativo sobre la preñez y puede incrementar la morbilidad perinatal.

El incremento del consumo de sustancias adictivas durante el embarazo se ha incrementado de una manera sorprendente, en los EUA las mujeres ocupan del 34% de los drogodependientes y 11-24% están en etapa gestacional, con la posibilidad de la subestimación de estos datos, porque se toman de los hospitales o de los casos en los que interviene la policía, sumada a la presión social para negar el abuso de alguna sustancia en gestación (Jansson, Svikis, Lee, Paluzz, Rutligiano y Hackerman, 1996). En Colombia el mayor acercamiento al estudio del consumo materno, se encuentra en el estudio nacional sobre el consumo de sustancias psicoactivas (1992), donde de las 3'900.000 mujeres que reportaron consumo de alcohol antes del embarazo, la mitad dejó de beber en esta época (59%), la quinta parte siguió su consumo habitual y el 0.4% incrementó su consumo. Pero algún estudio que evalúe el uso prenatal de alguna droga con posterior desempeño de los hijos, hasta el momento no

existe, aunque se podría predecir que el número de complicaciones podría ser bastante alto, dado que el rango de edad de mayor incremento de consumo es de 15 a 35 años, etapa de fertilidad femenina. (Universidad de Antioquía, 1987; Profamilia en Bogotá, 1992; El ministerio de Salud, 1993; Posada y Torres, 1995; Pérez y Correa, 1994; Rodríguez y Duque, 1993).

Kosofky (1998) encontró que la exposición gestacional a drogas pueden causar un serio compromiso en el desarrollo psicofisiológico de los infantes. El cigarrillo se ha asociado con parto prematuro y con numerosas complicaciones obstétricas, placenta abrupta, aborto o bajo peso de los productos al nacer (Jansson, Svikis, Lee, Paluzz, Rutligiano y Hackerman, 1996). La exposición fetal a los opiáceos se ha correlacionado con el síndrome de abstinencia neonatal, que incluye insomnio y miedo permanente además de otros síntomas de irritabilidad cerebral. Las benzodiazepinas pueden causar dimorfismo fetal (incluyendo microcefalia) daños neurológicos y conductuales además de síntomas de abstinencia neonatal. Las anfetaminas se han asociado a disforia y agitación neonatal también como lasitud a largo plazo y modorra o somnolencia que puede resultar en una alimentación pobre y desnutrición. La exposición fetal a la marihuana puede causar problemas en el sistema visual y daños en la memoria verbal que se evidencia desde los dos años de edad. El alcohol prenatal causa síntomas de abstinencia neonatal, conductas desadaptativas en el niño y el síndrome alcohólico fetal (incluyendo microcefalia), el consumo materno de alcohol es una de las causas más comunes del retardo mental.

La exposición a la cocaína in útero se relaciona con irritabilidad cerebral, el perí-

metro encefálico reducido, pobre desarrollo mental y daños a largo plazo en el cerebro del neonato, anormalidades morfológicas fetales, en el sistema nervioso central, déficits neurocomportamentales, alteraciones en el sistema genitourinario y cardiovascular, lo que se ha relacionado a los efectos vasoespásticos de la cocaína (Chasnoff, 1992); dificultad en modular la atención, deficiencias en la excitación y en la habituación, impulsividad, déficits notables en el aprendizaje y para sostener fuertes vínculos afectivos, retardo en el desarrollo semántico temprano, caracterizado por un repertorio pobre desde los dos años de vida (Bland-Stewart, Seymour, Beeghly y Frank, 1998; Chasnoff, 1992; Kosofsky, 1998).

Los síntomas están relacionados a la intensidad de la exposición prenatal, pero el enriquecimiento del ambiente postnatal o las características de este cuidado postnatal revierten o atenúan los efectos asociados con el abuso materno de las drogas. (Kosofsky, 1998; Matera, Warren, Moomjy, Find y Fox, 1990). Algunos niños expuestos prenatalmente a la cocaína presentan un desarrollo normal, lo que plantea diferencias genéticas relacionadas con la vulnerabilidad a la droga (Kosofky, 1998). El abuso materno de drogas tiene efectos somáticos y neuroconductuales devastadores para el recién nacido y pueden perdurar por el resto de la vida, por lo que el tratamiento debe acompañarse de cuidado posnatal desde períodos tempranos para aminorar esta problemática y además debe enfocarse a la prevención en la población de alto riesgo (Weintraub, Bental, Olivan y Rotschild, 1998).

Los estudios psicobiológicos de la CM constructiva y destructiva, en los mamíferos, son útiles para caracterizar las drogas y los efectos tóxicos sobre el desarrollo

psicofisiológico y comportamental de los animales y humanos, porque guían al tratamiento de los desórdenes parentales. (Larsson, 1994; Rosenblatt, 1995). Así la CM de la mayoría de las especies, incluye dos fases: la CM durante la gestación, época de preparación para el recibimiento de las crías hasta el final de la preñez, está regulada exclusivamente por hormonas durante todo el tiempo. Dentro de las hormonas involucradas, se destacan el estrógeno, la progesterona, la prolactina (Bridges, 1994), la oxitocina (Insel, Winslow, Wang, Young y Hulihan, 1995), la hormona luteinizante, los opiáceos (Williams y Griffith, 1995; Kinsley, Morse, Zoumas, Corl y Billack, 1995; Panksepp, Nelson y Sivi, 1994); las esteroides, la corticosterona y diferentes neuropéptidos como la vasopresina, implicados también en las conductas sociales y son la conexión en los sistemas que regulan la emoción (Rosenblatt, Wagner y Morrel, 1994; Wang, Crombie, Hayes y Heap, 1995).

La CM del postparto, esta regulada por la estimulación sensorial que recibe la madre de sus crías, esta estimulación es la responsable de la liberación o la modulación hormonal, con un período de transición entre estas dos fases, el parto mismo, durante el cual el contacto madre/crías juega un rol crucial en el inicio y mantenimiento de la CM. Las señales emitidas por las crías se hacen a través del olfato principalmente, en los mamíferos, (Price, Dally, Erhard, Gerzevske, Moore, Schultze y Topper, 1998) además de las señales dístales como los sonidos, chillidos, vocalizaciones y suspiros, que atrae a la madre hacia ellos y las proximales, a través del contacto perioral como el lamido, limpieza, amamantamiento y calor. El contacto ventral de las crías

estimula a su madre para la adopción del estiramiento, lo que facilita la lactancia. Así las conductas de cuidado se inician a partir del parto y se mantienen, por el estímulo de las crías recién nacidas. (Claro, Perez-Izquierdo, Del-Abril, Segovia, Guillamon y Del-Cerro, 1994; Laviola, Petruzzi, Rankin y Alleva, 1994).

La calidad de esta interacción desde períodos neonatales es básica para la adopción de patrones de comportamiento específico en los hijos. Cladji, Tannenbaum, Sharma, Francis, Plotsky y Meaney (1998) encontraron que los ratones infantes que habían recibido mayor frecuencia de lamido, de aseo y arqueado de la espalda materno, muestran sustancialmente menos conductas de miedo en respuesta a la novedad comparada con los que tuvieron baja frecuencia de estas conductas. El grupo de alta frecuencia, presentó un significativo incremento en la densidad de los receptores benzodiazepínicos en la amígdala y en el locus cereleus, además de una mayor densidad de los receptores adrenérgicos alfa 2, en el locus cereuleus y menor densidad de los receptores de la hormona liberadora de corticotropina en esta misma estructura. Lo que sugiere que el cuidado materno desde períodos neonatales sirve para programar las respuestas conductuales al estrés en el recién nacido y altera el desarrollo de los sistemas neurales que median el miedo.

Se han realizado numerosos estudios, con alcohol, por el incremento vertiginoso del consumo de esta droga en gestación. La exposición prenatal al alcohol. 1, o 2 g/kg/día. en ratas Wistar no afectó los parámetros físicos materno/fetales y perinatales como el peso de la placenta, la talla del cordón umbilical, el peso de los recién nacidos, el tamaño del bulbo olfatorio, de los hemisfe-

rios cerebrales y del cerebelo. Además se encontró que la intoxicación materna con esta droga durante los últimos días de gestación, modifican la respuesta posterior al alcohol, determinándose este como un período especialmente crítico para la subsensibilidad a los efectos del alcohol. (Domínguez, López, Chotro, Molina, 1996). Cortese, Krahl, Berman y Hannigan (1997) analizaron los efectos prenatales del alcohol (3, o 5 g/kg/día) en el aprendizaje, mediante la evaluación de la actividad hipocampal theta. La dosis menor no tuvo efectos, pero los machos tratados con 5 g/kg de alcohol, mostraron puntajes teta significativamente más altos que los controles, indicando un incremento de la actividad teta clase I (movimientos asociados) y/o un decremento en la actividad teta clase II (procesamiento de información), lo que muestra una alteración en el hipocampo y por lo tanto en el aprendizaje. Yirmiya, Tio, Taylor (1996) evaluaron la exposición al alcohol in útero (10 g/kg/día) en ratas y encontraron disfunciones a largo plazo en la función inmune y decrementos en la resistencia a los agentes infecciosos, así la exposición fetal alcohol (FAE) altera la comunicación entre el sistema inmune y el SNC, lo que contribuye a la disminución de la resistencia a las infecciones en los animales y humanos. (FAE).

Weinberg, Kim, Kwon y Yu (1995) estudiaron los efectos de la manipulación posnatal en ratas machos y hembras Sprague-Dawley expuestas al etanol (2.0 g/kg.), en útero, en su respuesta térmica al etanol. El manipuleo temprano disminuyó el incremento en la hipotermia que le sigue a la administración intraperitoneal (i.p.) de etanol. Además, los machos y las hembras manipulados muestran menos hipotermia en

general que los no manipulados; la manipulación acelera el retorno a la temperatura normal después de la inyección de etanol (2.0 g/kg, i.p.) Pero la manipulación posnatal no afectó las respuestas de la corticosterona (CORT) al etanol (1.5 g/kg, i.p.), las hembras y machos manipulados exhibieron mayores niveles de CORT en comparación a las no manipuladas y se incrementó significativamente la afinidad de los ligandos a los receptores de los glucocorticoides clase II en los sujetos manipulados. La manipulación temprana elimina el incremento de las respuestas de la CORT al estrés de restricción, pero no afecta la prolongación de la respuesta de CORT. Todos estos datos indican que la manipulación temprana puede modular o atenuar algunos, pero no todos los efectos adversos de la exposición prenatal al etanol sobre el crecimiento del recién nacido, sus respuestas psicofisiológicas y su responsividad en general.

Chen, Andersen, West (1994) analizan el daño fetal causado por el consumo interactivo del alcohol y la cocaína en época gestacional en ratas Sprague-Dawley. Se administró cocaína (40 o 60 mg/kg) y alcohol (0, 3.3, o 4.5 g/kg). La droga de mayor letalidad fue la cocaína y la administración concurrente de alcohol y cocaína incrementó la mortalidad por lesiones en el sistema cardiovascular. El alcohol, la cocaína y las dos drogas combinadas no afectaron el crecimiento somático. El alcohol redujo significativamente el peso total del cerebro, específicamente del cerebro anterior, cerebelo y tallo cerebral, la cocaína no tuvo efectos sobre estas estructuras.

La exposición prenatal a la cocaína, afecta significativamente el desarrollo de la corteza cerebral en los primates. En el análisis histológico de monos Reshus

expuestos a la cocaína (20 mg/kg vía oral) in útero, dos veces diarias desde el día 40-102 de embarazo, se encontraron alteraciones significativas en la formación de las láminas en la corteza cerebral; en algunos casos se encontraron completamente mezcladas entre sí, mostrando diversas clases de células en la materia blanca y en las láminas corticales IV, V y VI, con una incapacidad de estas células para alcanzar las láminas propias y el número de células fue mucho más bajo en estos sujetos, además que disminuyó considerablemente las fibras gliales, de las láminas corticales superiores. (Lidow, 1995).

Hecht, Spear y Spear (1998) encontraron alteraciones en la eficacia del refuerzo de la cocaína en animales con exposición prenatal a la cocaína. Evaluaron la respuesta operante reforzada por cocaína y sacarosa en ratas macho adultos expuestos gestacionalmente a la cocaína 40 (mg/kg/3cc) vía subcutánea (s.c.) desde el día 8-20. Los adultos expuestos prenatalmente a la cocaína mostraron incremento en el palanqueo cuando el reforzador era la autoadministración de cocaína intravenosa en un programa de razón fija 5 (FR-5), y decrementaron el palanqueo en un programa de razón progresiva (PR).

Hughes, Donohue, Dow-Edwards (1996) observaron que la exposición prenatal a la cocaína (30 o 60 mg/kg/día) intragástricamente (i.g.) durante el día 8-22 de la gestación disminuye la amplitud del reflejo de sobresalto por estimulación auditiva, en los adultos, principalmente en las hembras y las anfetaminas no alteraban el tiempo de reacción en las ratas expuestas prenatalmente a la cocaína.

A través de los estudios anteriores se ha visto como el consumo materno de alguna

droga lesiona el futuro funcionamiento psicofisiológico, bioquímico y conductual del infante, porque este está sometido a este imbalance de la madre, quien trasmite componentes biológicos y comportamentales que pueden lesionar permanentemente el comportamiento de sus hijos. Dentro de esta compleja interdependencia madre/hijo, no se conocen cuáles componentes son más importantes (biológicos o conductuales) para los posteriores comportamientos desadaptativos que exhiben los hijos de madres adictas, por lo tanto el paradigma de **“la adopción cruzada”** es útil para separar la influencia biológica y/o genética de la comportamental de la madre hacia sus crías y consiste en que las madres de un grupo adoptan una parte o la totalidad de los hijos de otra madre (Dess y Minor, 1996). De esta forma se puede obtener información acerca de los factores ambientales y biológicos que tienen mayor incidencia en el futuro funcionamiento emocional y conductual de los hijos.

Goluldsborough, Black, Johnson y Asthon (1998) utilizaron la adopción cruzada para comparar la influencia genética de la comportamental en el aprendizaje del control de su respuesta antihipertensiva. Ratas Hipertensas Espontáneas (SHR) adoptaron crías de Wistar Kyoto (WKY), quienes en adultos bajan permanentemente la presión sanguínea y estas a su vez adoptaron crías de SHR. Las crías SHR adoptadas por las WKY, disminuyeron significativamente su presión arterial comparadas con las crías SHR mantenidas con su madre biológica. Los efectos antihipertensivos de la crianza a los hijos de SHR con las madres WKY, destaca la importancia del cuidado materno en el aprendizaje del control de su respuesta antihipertensiva.

Kurnianto, Shinjo, y Suga (1998) por medio de la adopción cruzada evaluaron las variables prenatales y postnatales en el peso corporal de las crías en dos subespecies de ratón CF1 y Yk. Se evaluó el peso del ratón en la 1a, 6a y 10a semana de edad. El mayor peso corporal se encontró en los de la cepa CF1 y con las madres CF1, seguido por los CF1 y criado por las Yk; los siguientes fueron los hijos de las YK criados por las YK. Lo que indica que las variables maternas prenatales fueron más importantes que las posnatales en el peso corporal en todas las edades examinadas.

Cuatro madres Macaca Rhesus (macaca mulata) espontáneamente adoptaron un neonato abandonado. Las madres iniciaron más contacto con sus hijos y estos tuvieron mayor contacto materno y permanecieron más tiempo en la posición ventro-ventral en comparación a los adoptados; estas variaciones se deben posiblemente a la conducta materna diferencial que captan sus hijos y favorece un circuito de retroalimentación de las conductas de cuidado entre los hijos biológicos y su madre. Los hijos adoptados ganaron peso más lentamente que los biológicos y las madres que adoptaron tuvieron significativamente menos hijos en el siguiente parto. (Ellsworth y Andersen, 1997). Este estudio afirma la constante interacción madre/hijo, que además de tener un nexo genético/biológico, también lo tiene a nivel comportamental

Dentro de esta compleja interdependencia que facilita el vínculo madre/hijo, la adopción cruzada permite analizar la importancia de los componentes comportamentales vs los biológicos en la expresión de determinadas conductas de los hijos o el comportamiento posterior de éstos. Dado que la conducta materna se define como la

capacitación de la madre hacia sus crías para una posterior adaptación, es importante analizar la influencia de la conducta de la madre en la conducta emocional o la emocionalidad de los hijos.

La conducta emocional (CE), describe la capacidad de supervivencia de las especies, porque evalúa la efectividad de minimizar los riesgos de muerte o extinción, en el manejo de cada una de las situaciones estresantes (Clement y Chapouthier, 1998; Bernard y Bandler, 1998). Hendrie, Weiss y Eilam (1996) estudian esta conducta a través del análisis de la conducta exploratoria en un ambiente novedoso, (Hendrie, Eilam, Weiss, 1997), porque el explorar un ambiente novedoso implica un incremento en los riesgos de predación, y se evalúan las respuestas defensivas típicas de la especie como la preferencia por los lugares oscuros y áreas protegidas, de los roedores, que puede modificarse por agentes ansiolíticos o ansiogénicos (Clement y Chapouthier, 1998).

Se estudia la conducta emocional a través de diversos índices de conducta exploratoria, que se evalúan en el tablero de agujeros y el laberinto en cruz, porque proveen información detallada de la conducta en los roedores, sin estímulos aversivos que alteran la bioquímica del sujeto y el subsecuente efecto de la droga. (Flint, Corley, DeFries, Fulker, Gray, Miller y Collins, 1995; Rodgers, Cao, Dalvi y Holmes, 1997; Santacruz y col., 1999; Ruarte, Orofino, Alvarez, 1997; Prasad, Henry y Prasad, 1996)

Goodwin, Bliven, Kuhn, Francis y Spear (1997) encontraron que la exposición prenatal a cocaína en ratas alteraba la emocionalidad o las respuestas conductuales al estrés en adultos. La exposición prenatal a

la cocaína 40 mg/kg (C40) produjo mayor tiempo de congelamiento en las ratas macho y hembra, cuando se les aplicaba un choque eléctrico. Sin embargo no se encontraron diferencias en los niveles de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN), en el núcleo supraóptico y en locus ceruleus.

D'amato, Cabid, Ventura y Orsini (1998) investigaron el rol de la CM sobre los efectos a largo plazo de la manipulación postnatal. A las madres se las trató con Clordiazepoxide (5 mg/kg), (antiansiagénico) diariamente mientras se movía la camada del nido. El tratamiento farmacológico de las madres no afectó ni la CM ni el llanto de los hijos producido por la separación de sus madres. Las madres tratadas con CDZ fueron menos responsivas con sus crías cuando se reunían después de las separaciones diarias. El ratón manipulado durante el desarrollo posnatal fue más explorador y menos ansioso que el no manipulado, pero este efecto no se observó en los hijos de las madres tratadas con la CDZ. La interacción madre/hijo positiva, seguida de la separación juega un importante rol en determinar los efectos de las manipulaciones postnatales sobre la emocionalidad en adultos.

El análisis de la conducta exploratoria en complemento con el de la ingesta de agua, provee una información detallada de la CE, y su relación con el consumo voluntario de una droga, porque el sabor, la emocionalidad y la vulnerabilidad comparten los mismos mecanismos. (Dess y Minor, 1996). La ingesta interactúa profundamente con los procesos afectivos tales como el miedo y el estrés (Dess, 1991) porque los sujetos expuestos a choques intermitentes, muestran una alteración en la distribución

y la frecuencia de la alimentación, o la ingesta de agua, lo que está fuertemente correlacionado con un estado persistente de miedo y ansiedad, (Dess y Minor, 1996). Además se ha encontrado que las ratas de menor peso corporal manifiestan más respuestas, presentan más chillidos o vocalizaciones de estrés que las ratas de mayor peso corporal, después de la exposición a un choque inescapable (Dess y Chapman, 1990).

Un modelo muy útil para examinar la conducta de ingesta, es el de "la escogencia libre de dos botellas", el cual incluye dos botellas en libre acceso en la caja de los roedores. Este paradigma es muy efectivo en establecer similitudes con el consumo en humanos (Wilson, Neil y Costall, 1995) porque examina de una forma adecuada y objetiva el consumo voluntario de líquido (Wilson, Neil y Costall, 1996). Mediante este paradigma se ha encontrado que los sujetos altamente emotivos prefieren el etanol al agua (Wilson, Neil y Costall 1996; Ritz, Garcia, Protz, Rael y George, 1994). Se ha observado diferencias en el consumo del alcohol entre cepas además de diferencias de consumo dentro de las cepas previamente determinadas como "preferidoras de alcohol", lo que sugiere la existencia de diversos factores que pueden influir en la adquisición de conductas altamente reforzadas por el etanol, como son las señales ambientales, el metabolismo y neurosensibilidad. Mediante este modelo también se ha aclarado la importancia de las condiciones de mantenimiento para la respuesta conductual a la droga, las condiciones ambientales logran profundos cambios en la fisiología y la conducta animal, la experiencia social temprana modifica los efectos conductuales de las drogas y el aislamiento incrementa la sensibilidad a los efectos

estimulantes de las drogas. (Smith, Neill y Costall, 1997). El aislamiento social incrementa la vulnerabilidad a la droga (Smith, Neil y Costall, 1996) pero con la cocaína solo se observan unos incrementos parciales e induce incremento de actividad en el aparato de campo abierto.

El querer determinar los factores que inciden en el posterior manejo al estrés o la conducta emocional requiere del complemento de diversos modelos para hacer mas exacta la apreciación de los efectos del fármaco sobre la conducta emocional. El modelo de la elección libre de dos botellas, permite detectar diferencias individuales en la preferencia de sabores, la emocionalidad y la vulnerabilidad al estrés. (Smith, Neil y Costall, 1996)

Se ha destacado la importancia de la conducta materna en la transmisión de componentes biológicos y comportamentales fundamentales, que capacita a los hijos para el posterior manejo de su hábitat. De la calidad de estos componentes dependerá el adecuado o inadecuado funcionamiento emocional posterior del infante. En madres adictas existe mayor probabilidad de que le trasmite a su hijo diferentes elementos que lo capacitaran inadecuadamente para el control de las diversas situaciones ambientales, debido a que la madre misma tiene alteraciones biológicas y conductuales importantes que le generan comportamientos desadaptativos, como producto de la droga y de los efectos de esta sobre la conducta, en adición a todos los factores relacionados.

Teniendo en cuenta que la droga interactúa con diversos factores ambientales que modulan sus efectos, es importante explorar la influencia de la administración prenatal de cocaína y separar los efectos biológicos de los conductuales que transmite la madre

a sus crías, sobre la conducta emocional de los hijos. Se requiere evaluar la mayor probabilidad de exhibir comportamientos adictivos en comparación a los hijos de madres no adictas (se estima que la proporción es 3:1 en humanos), así la compleja interacción entre el sistema biológico y el ambiental, no permite en los humanos aclarar si los problemas comportamentales que se observan en los hijos de estas madres son por la exposición del feto al fármaco o por el ambiente posnatal, entonces el evaluar la "predisposición de los hijos de estas madres a exhibir conducta adictiva se puede hacer analizando el consumo voluntario de cocaína (oral) por medio del modelo de "elección libre de dos botellas" en sujetos sometidos a exposición prenatal a la cocaína (30 mg/kg). El esclarecimiento de los factores relacionados con la conducta adictiva contribuye a idear estrategias de tratamiento y prevención.

El objetivo del presente estudio fue:

1. Evaluar los efectos de la administración crónica de cocaína (30 mg/kg.) vía subcutánea (s.c.) en gestación (del día 1 al 21) sobre la conducta materna en ratones hembras de la cepa C57.
2. Observar los efectos de la administración prenatal de cocaína (30 mg/kg) y la influencia de la conducta materna de las madres adictas vs no adictas sobre la conducta emocional, la ingesta de agua y el consumo voluntario de hidrato de cocaína (30 mg/kg) en las hembras y machos adultos.

MÉTODO

Diseño

I fase: investigación experimental con 2 grupos de madres gestantes, uno para la

administración crónica de cocaína 30 mg/kg y solución salina 0.09% (grupo control)

II fase: diseño experimental jerárquico, con dos tratamientos prenatales administración crónica de cocaína (30 mg/kg) y solución salina y dos condiciones de crianza; madres biológicas y adoptadas en hembras y machos. La combinación de estas variables resultó en ocho grupos. El diagrama agrupando las dos fases sería de la siguiente forma:

A GE X P	}	M GE / H GE MACHO	0E	0B	0E-2
		M GE / H GE HEMBRA	0E	0B	0E-2
		M GE / H GC MACHO	0E	0B	0E-2
		M GE / H GC HEMBRA	0E	0B	0E-2
A GC X P	}	M GC / H GE MACHO	0E	0B	0E-2
		M GC / H GE HEMBRA	0E	0B	0E-2
		M GC / H GC MACHO	0E	0B	0E-2
		M GC / H GC HEMBRA	0E	0B	0E-2
I FASE		II FASE			

donde:

A:	Aleatorización
GE	Grupo Experimental tratado con cocaína 30 mg/kg
GC	Grupo Control tratado con sol.sal
X:	Administración crónica de cocaína (30 mg/kg) 20 días a ratones gestantes
P:	Parto
MGE	Madres grupo Experimental
MGC	Madres grupo Control
0B :	Observación de ingesta de agua y cocaína.
0E :	Primera observación de conducta Emocional
0E-2 :	Segunda observación de conducta Emocional

HGEM:	Hijos machos grupo Experimental
HGEH:	Hijos hembras grupo Experimental
HGCM:	Hijos machos grupo Control
HGCH:	Hijos Hembra grupo Control

Participantes

Se utilizaron 14 ratones hembra de la

cepa C57 preñadas, divididas aleatoriamente en dos grupos siete para el grupo experimental y siete para el control, una hembra del grupo experimental murió en el estudio, quedando para este grupo 6 hembras.

Después del parto se dejaron 8 infantes para cada madre, cuatro hembras y cuatro machos, para realizar "la adopción cruzada", se dejaron cuatro hijos biológicos y cuatro adoptados, dos hembras y dos machos con cada madre. Los demás hijos se sacrificaron; cada madre crió cuatro hijos biológicos y cuatro adoptados, de tal forma que los hijos pretratados fueron 104, 48 hijos del grupo experimental y 56 hijos del grupo control distribuidos en cuatro grupos a saber: hijos de madres del grupo control mantenidos con sus madres (CNB), hijos del grupo experimental adoptados por hembras del grupo control (CNA), hijos biológicos del grupo tratado con cocaína con sus madres (CCB), hijos del grupo control adoptados por hembras tratadas con cocaína (CCA), con igual número de hembras y machos en cada grupo.

Técnicas e Instrumentos

Droga: clorhidrato de cocaína (30 mg/kg)

Ingesta de cocaína: (30 mg/kg) en una botella, cantidad diaria de consumo medida en ml.

Ingesta de agua: cantidad diaria de consumo medida en ml.

ETOGRAMA DE CONDUCTA MATERNA: se incluyen los siguientes parámetros:

Cavar: con sus patas delanteras y su hocico hace huecos en el aserrín.

Excavar: con sus patas delanteras y su hocico saca el aserrín hacia afuera

Construcción del nido: con su boca recoge y amontona materiales formando un nido.

Area del nido: se observa el tamaño del nido en cuanto a amplitud en cm.

Profundidad del nido: se evalúa cuántos cm de profundo tiene su nido, desde el área externa.

Amamantamiento: la hembra se agacha para facilitar la lactancia y las crías pueden succionar

Aseo a sus crías: la hembra limpia con su lengua y dientes a cada uno de sus infantes.

Aseo al nido: la hembra limpia el nido comiéndose las excretas de su camada.

Autoaseo: con su boca y patas delanteras la hembra se asea la cara y el cuerpo.

Calor a sus crías: la hembra cubre con su cuerpo a sus crías para darles calor.

Recobro de sus crías: la hembra toma con los dientes el cuello de sus crías y los regresa al nido.

Canibalismo: la hembra se come las crías.

Lamido anogenital: la hembra lame el área anal y urinaria de sus crías.

Erguidas: posición vertical, levantando sus patas delanteras y sosteniéndose en sus traseras.

Husmeo ambiental: exploración hacia el ambiente con olfateos.

EMOCIONALIDAD: en el “ tablero de agujeros”:

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

Locomoción central: número de cruces por la zona central del tablero.

Autoaseo: el sujeto se limpia su cuerpo mediante su patas delanteras y boca.

Erguidas: posición vertical levantando sus patas delanteras y se queda sostenido en sus traseras.

Entradas a los agujeros: introducciones de la cabeza en uno de los agujeros ubicados en la base del tablero de agujeros.

Tiempo en los agujeros: segundos que el sujeto deja su cabeza introducida en los agujeros

Excretas: número de defecaciones.

EL LABERINTO EN CRUZ: donde se tienen en cuenta:

Entradas a los brazos abiertos: veces que el sujeto se introduce en los brazos sin paredes.

Entradas a los brazos cerrados: veces que el sujeto se introduce en los brazos con paredes

Tiempo en los brazos abiertos: segundos que el sujeto permanece en los brazos abiertos.

Tiempo en los brazos cerrados: segundos que el sujeto permanece en los brazos con paredes.

Tiempo en zona neutra: segundos que el sujeto permanece en la zona abierta y despejada donde inician los brazos abiertos y los cerrados.

Numero de excretas: es la frecuencia de bolos de defecación.

Tablero de agujeros: caja de madera de 40 x 40 x 30 con la base dividida en 16 cuadros de 10 x 10 cm, con cuatro agujeros de tres cm de diámetro cada uno, ubicados en el área central.

Laberinto en cruz: un laberinto con dos brazos abiertos de 5 x 30 cm, dos cerrados de 5 x 30 x 30 cm, los brazos se conectan en cruz por una zona de 5 x 5 (Zona Neutra). El laberinto se eleva del piso 38 cm.

Procedimiento

Las 14 ratonas hembras en estado de preñez se dividieron aleatoriamente para el grupo control y para el experimental. Por medio del método doble-ciego se administraron las inyecciones diarias vía subcutánea (s.c.), desde el día 1 al 20 de gestación. Al grupo experimental cocaína 30 mg/kg y para el control solución salina 0.09%

La conducta materna se observó antes y después del parto 15 minutos cada día. Los que se distribuían en períodos de 5 minutos cada vez a cada hembra con su camada, hasta completar los 15 minutos diarios, desde el octavo día de gestación hasta el destete, para un total de 25 observaciones por parámetro conductual. Con una cámara de vídeo se gravaban todas las conductas que emitía la madre y luego dos observadoras independientes registraban en el etograma de Silverman, (1976) la presencia de las conductas en intervalos de 5 segundos hasta completar el tiempo total de la observación.

Después del parto se hizo la adopción cruzada, para lo que inicialmente se determinó el sexo de cada uno de los sujetos y se dejaron ocho hijos a cada madre, cuatro machos y cuatro hembras; de estos dos hembras y dos machos se dieron en adopción a la madre del otro grupo, de tal manera que cada hembra cuidara cuatro hijos biológicos dos hembras y dos machos y cuatro del otro grupo (dos hembras y dos machos). El resto de los hijos se sacrificó. Para distinguir los infantes tratados prenatalmente con el fármaco, se pintaban en el cuello y en la cola, cada segundo día independientemente de la madre que los criara (biológica o nodriza).

Después del destete se separaron las hembras de los machos de cada camada y

se mantuvieron en condiciones gregarias. A la 5a. semana de nacidos se observó la conducta emocional, individualmente, en el tablero de agujeros, seguido del laberinto en cruz, registrando los parámetros anteriormente enunciados. Posteriormente se sometieron al test de "libre escogencia de dos botellas", donde permanecían dos botellas en las cajas donde habitaban los sujetos, una contenía agua y la otra cocaína; se hizo una medición diaria del consumo por 7 días consecutivos, se evaluaba el consumo por camada, sexo y grupo. Finalmente se realizó la segunda observación de la CE, de la misma forma que en la primera y se utilizó una cámara de vídeo para incrementar la confiabilidad de las observaciones, la cual fue de 98% como promedio total del estudio.

RESULTADOS

Para el análisis CM se utilizó el análisis de varianza de una vía para la comparación entre los dos grupos de tratamiento y las observaciones (se dejaron 20 observaciones) para cada parámetro conductual. Se compararon cada una de las 20 observaciones y la sumatoria de todas las observaciones realizadas a lo largo del estudio de cada parámetro. Para la CE de los sujetos expuestos prenatalmente a la cocaína (30 mg/kg), se utilizó el análisis de varianza multivariado y para la comparación entre la primera y la segunda observación de CE, la prueba t de student de muestras pareadas. La ingesta de agua y cocaína (30mg/kg) se analizó mediante el análisis de varianza multivariado. Para todos los datos se utilizó el paquete estadístico Statistical Packet of Social Science (SPSS) versión 6.1

Tabla 1. Parámetros de conducta materna.

CONDUCTA MATERNA	OBSERV	SOL. SAL.	C-30 MG/KG	F	SIG
PROFUNDIDAD DEL NIDO	15ª OBS	2.44 ± 0.29	1.88 ± 0.23	13.28	0.01**
	TOTAL	3.0 ± 0.93	3.5 ± 1	2.56	0.13
ERGUIDAS	3ª OBS	8,1 ± 6.4	0,7 ± 1.2	7.819	0.01**
	TOTAL	10.0 ± 10.0	9,7 ± 9.4	0.271	0.613
AUTOASEO	6ª OBS.	12.0 ± 6.16	20.0 ± 7.4	5.293	0.04**
	TOTAL	12.5 ± 15.3	14.0 ± 14.5	0.388	0.546
ÁREA DEL NIDO	TOTAL	52.50 ± 17.7	52.6 ± 18	0.001	0.98
ACARREO A LAS CRÍAS	TOTAL	0,10 ± 0.6	0.0 ± 0.3	1.895	0.20
CALOR A LAS CRÍAS	TOTAL	11.0 ± 29	17.0 ± 35	0.897	0.36
ESTIMULACIÓN UROGENITAL	TOTAL	2,11 ± 9.0	1.0 ± 3.0	1.289	0.28
HUSMEO CORPORAL	TOTAL	5,3 ± 4.9	5,2 ± 5.6	0.507	0.49
HUSMEO AMBIENTAL	TOTAL	79,9 ± 53	75.0 ± 51	0.507	0.49
ASEO NIDO	TOTAL	0,32 ± 2.2	0,08 ± 0.7	1.075	0.32
ASEO CRÍAS	TOTAL	2,6 ± 7.0	2,4 ± 6.9	0.029	0.87
AMAMANTAMIENTO	TOTAL	12.2 ± 29.3	17.5 ± 37	0.677	0.43
ACARREAR	TOTAL	0.6 ± 2.9	1.0 ± 3.0	0.084	0.77
CAVAR	TOTAL	1.8 ± 5.9	2.0 ± 5.0	0.001	0.98
EXCAVAR	TOTAL	6.25 ± 10.6	5.1 ± 8.2	1.255	0.29

Conducta Materna (CM):

Se presentan a continuación los resultados obtenidos de la comparación de los 15 parámetros de la conducta materna. No se presentarán las medias de las 20 observaciones consecutivas de cada parámetro, únicamente las observaciones en las que se encontraron diferencias significativas, y las medias del total de las observaciones, el valor F y la significancia respectiva.

Se encontraron diferencias significativas en la profundidad del nido (15ª observación), en las erguidas (3ª observación) y en el autoaseo (6ª observación). No se encontraron

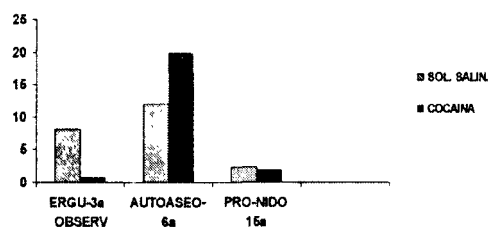


Figura 1. Erguidas, autoaseo y Profundidad del nido(cmts.) en el grupo control (solución salina) y el tratado con Cocaína (30 mg/kg).

diferencias importantes en el total de las observaciones de cada parámetro.

Tabla 2. Parámetros de conducta emocional en la caja de agujeros y en el laberinto en cruz

CAJA DE AGUJEROS	ENTRADA AGUJEROS	TIEMPO AGUJEROS	ERGUIDAS	EXCRETAS
CONTROL-BIOLO-MACHOS	20.17 ± 4.75	23 ± 11	47.5 ± 1.8	1.5 ± 1.8
CONTROL-BIOLO-HEMBRAS	24,67 ± 5.92	27 ± 10	35,2 ± 1.1	2,3 ± 2.0
CONTROL-ADOPT-MACHOS	16,5 ± 6.38	17 ± 12	42.0 ± 11.5	1,7 ± 2.1
CONTROL-ADOPT-HEMBRAS	18,8 ± 8.75	21 ± 12	42,2 ± 0.5	3,8 ± 2.2
COCA -BIOLO -MACHOS	16,83 ± 3.43	30 ± 32	40,8 ± 9.6	3.0 ± 0.6
COCA -BIOLO -HEMBRAS	21,67 ± 8.21	24 ± 11	40.0 ± 3.8	3.5 ± 1.5
COCA-ADOPTAD-MACHOS	20.4 ± 10.88	18 ± 9.9	47.0 ± 8.32	3.2 ± 3.0
COCA-ADOPTADO-HEMBRAS	23.5 ± 6.47	22 ± 4.3	41.2 ± 7.81	2.0 ± 1.7
CAJA DE AGUJEROS	LOCOMO PERIFÉRI	LOCOMO. CENTRAL	LOCOMO TOTAL	AUTO ASEO
CONTROL-BIOLO-MACHOS	115 ± 17.0	49.7 ± 7.26	164 ± 19.6	2.0 ± 0.89
CONTROL-BIOLO-HEMBRAS	105 ± 22.4	44.0 ± 13.8	149 ± 28.4	1,33 ± 1.37
CONTROL-ADOPT-MACHOS	113 ± 26.6	30,7 ± 14.3	143 ± 40	2,33 ± 1.51
CONTROL-ADOPT-HEMBRAS	115 ± 38.0	47,5 ± 25.4	163 ± 49.9	1,33 ± 1.51
COCA -BIOLO -MACHOS	113 ± 21.7	37,8 ± 11.5	150 ± 26.1	1,17 ± 1.17
COCA -BIOLO -HEMBRAS	115 ± 16.4	49.3 ± 9.71	164 ± 16.6	1.17 ± 1.47
COCA-ADOPTAD-MACHOS	87 ± 20.2	50.6 ± 15.7	138 ± 30.7	1.8 ± 1.3
COCA-ADOPTADO-HEMBRAS	120 ± 30.7	55.0 ± 16.4	175 ± 37.1	1.5 ± 0.84

Conducta Emocional en los hijos pretratados

A continuación se presentan los datos obtenidos en cada uno de los parámetros de Conducta Emocional (CE) observados en la caja de agujeros y el laberinto en cruz en la primera observación.

No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados en la caja de agujeros, como puede apreciarse en la tabla anterior.

Como se puede apreciar en la primera evaluación de conducta emocional no se encontraron diferencias importantes en ninguno de los parámetros evaluados.

Conducta Emocional, Segunda Medición

Tabla 3. Parámetros de conducta emocional evaluados en el laberinto en cruz

LABERINTO EN CRUZ	Entradas Brazos Cerrados	Entradas a los brazos Abiertos	Tiempo Brazos Cerrados	Tiempo en Brazos neutra	Tiempo Abiertos	Excretas en la Zona
CONTROL-BIOLO-MACHOS	12,8 ± 3,06	10,3 ± 4,56	114 ± 23,4	76,83 ± 33,67	104,7 ± 29,64	0,0 ± 0,0
CONTROL-BIOLO-HEMBRAS	12,5 ± 1,38	9,67 ± 2,34	123 ± 41,1	73,5 ± 20,05	117,2 ± 39,89	0,2 ± 0,4
CONTROL-ADOPT-MACHOS	16,0 ± 5,02	9,17 ± 3,43	155 ± 27,5	60,67 ± 14,62	97,67 ± 37,2	0,2 ± 0,4
CONTROL-ADOPT-HEMBRAS	12,3 ± 4,56	11,0 ± 3,22	113 ± 41,0	110,5 ± 38,59	90,17 ± 25,97	0,0 ± 0,0
COCA-BIOLO-MACHOS	14,3 ± 2,07	10,0 ± 3,9	134 ± 35,0	81,17 ± 28,90	90,33 ± 25,25	0,8 ± 2,0
COCA-BIOLO-HEMBRAS	14,0 ± 2,1	12,5 ± 3,21	124 ± 27,3	94,17 ± 37,8	94,83 ± 30,71	0,0 ± 0,0
COCA-ADOPT-MACHOS	12,8 ± 2,77	8,8 ± 1,48	130 ± 46,6	91,6 ± 4,56	92,0 ± 44,12	0,0 ± 0,0
COCA-ADOPT-HEMBRAS	12,8 ± 2,79	9,83 ± 2,04	108 ± 28,4	90,0 ± 15,0	105,8 ± 32,93	0,0 ± 0,0

Tabla 4. Parámetros de conducta emocional evaluada en la caja de agujeros, 2ª evaluación.

CAJA DE AGUJEROS	ENTRADAS AGUJEROS	TIEMPO EN AGUJEROS	ERGUIDAS	EXCRETAS
CONT-BIOLO-MACHOS	22,3 ± 4,5	26 ± 21	42,5 ± 8,8	2,5 ± 3,5
CONT-BIOLO-HEMBRAS	23,2 ± 7,88	31 ± 18	36,8 ± 19,2	1,7 ± 3,6
CONT-ADOPT-MACHOS	20,0 ± 6,51	26 ± 16	43,0 ± 12,2	2,3 ± 2,9
CONT-ADOPT-HEMBRAS	23,7 ± 6,28	26 ± 8,9	37,0 ± 5,76	2,0 ± 1,8
COCA-BIOLO-MACHOS	19,7 ± 4,97	21 ± 4,2	46,3 ± 11,5	3,7 ± 1,9
COCA-BIOLO-HEMBRAS	21,2 ± 5,71	23 ± 8,3	42,8 ± 6,49	1,5 ± 1,8
COCA-ADOPTMACHOS	20,2 ± 9,26	20 ± 8,3	41,8 ± 7,73	1,6 ± 1,1
COCA-ADOPT-HEMBRAS	22,0 ± 4,38	26 ± 9,1	44,5 ± 11,3	1,7 ± 1,6
CAJA DE AGUJEROS	LOCOMO PERIFÉR.	LOCOMO CENTRAL	LOCOMO TOTAL	AUTOASEO
CONT-BIOLO-MACHOS	103 ± 21,4	42,5 ± 12,3	145 ± 15,9	2,0 ± 0,63
CONT-BIOLO-HEMBRAS	108 ± 2,2	48,7 ± 5,99	156 ± 46,7	0,83 ± 0,41
CONT-ADOPT-MACHOS	115 ± 23,4	47,5 ± 10,6	163 ± 32,4	1,83 ± 0,98
CONT-ADOPT-HEMBRAS	116 ± 14,2	49,8 ± 7,99	166 ± 10,9	1,17 ± 0,98
COCA-BIOLO-MACHOS	114 ± 7,59	37,7 ± 11	152 ± 11,5	1,33 ± 0,82
COCA-BIOLO-HEMBRAS	108 ± 27,9	47,8 ± 9,7	156 ± 37,4	1,50 ± 0,84
COCA-ADOPTMACHOS	124 ± 28,1	47,8 ± 14	172 ± 39,9	1,20 ± 1,1
COCA-ADOPT-HEMBRAS	110 ± 19,9	38,3 ± 6,3	148 ± 24,0	1,0 ± 0,63

Tabla 5. Conducta emocional en el laberinto en cruz.

LABERINTO EN CRUZ	Tiempo en Zona neutra	Entradas a brazos cerrados	Tiempo en brazos cerrados	Tiempo en brazos abiertos	Entrada a los brazos abiertos
CONT-BIOLO-MACHOS	122.0 ± 49.38	11.0 ± 3.7	125.0 ± 46.7	66,17 ± 38.47	9.0 ± 4.82
CONT-BIOLO-HEMBRAS	94.0 ± 31.41	11.0 ± 4.3	95,5 ± 18.6	113,8 ± 43.93	10.0 ± 3.46
CONT-ADOPT-MACHOS	117,2 ± 36.26	12.0 ± 2.8	130.0 ± 21.5	66,67 ± 18.42	8,67 ± 2.94
CONT-ADOPT-HEMBRAS	103 ± 28.26	13.0 ± 4.3	101.0 ± 13.3	102,5 ± 32.46	11.0 ± 2.53
COCA-BIOLO-MACHOS	98 ± 35	13.0 ± 2.8	102.0 ± 19.9	107.0 ± 30.65	12,3 ± 3.78
COCA-BIOLO-HEMBRAS	105,7 ± 20.5	15.0 ± 3.8	121.0 ± 13.5	80,5 ± 30.34	10,5 ± 3.02
COCA-ADOPT-MACHOS	111,6 ± 37.25	11.0 ± 2.2	95,6 ± 15.7	98,8 ± 34.47	10,8 ± 2.59
COCA-ADOPT-HEMBRAS	111,7 ± 22.21	13.0 ± 1.6	98,7 ± 5.65	99,67 ± 31.66	11,8 ± 2.4

Se encontraron diferencias significativas $F=4.515$ $P=0.039$ entre las hembras y los machos en el autoaseo.

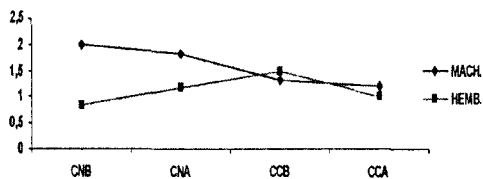


Figura 2. Autoaseo en las hembras y los machos de los diferentes grupos de tratamiento,

Se encontraron diferencias significativas entre los hijos biológicos y adoptados, entre las hembras y los machos, $F=6.479$ $p>0.014$ en la locomoción central en las demás comparaciones no se encontraron diferencias importantes.

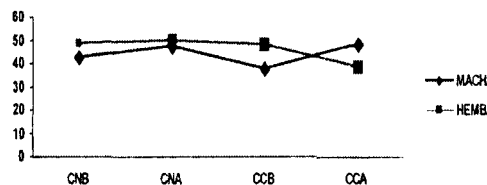


Figura 3. Locomoción Central en la caja de agujeros.

En el tiempo en los brazos cerrados se encontraron diferencias significativas únicamente entre el grupo de cocaína, vs solución salina entre las hembras y machos $F= 10.839$ $P= 0.002$.

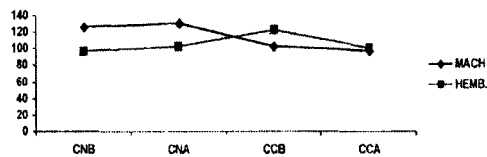


Figura 4. Tiempo de permanencia en los brazos cerrados del laberinto en cruz.

En el tiempo de permanencia en los brazos abiertos se presentaron diferencias significativas únicamente en la comparación entre cocaína y solución salina en hembras y machos $F=9.826$ $p: 0.003$.

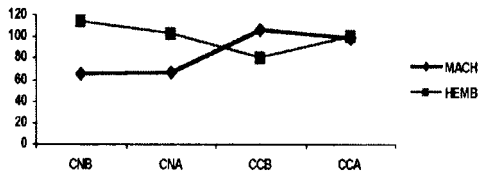


Figura 5. Tiempo de en los brazos abiertos del laberinto en cruz.

Se encontraron diferencias significativas entre la primera y la segunda evaluación en el tiempo de permanencia en los brazos cerrados $T=2.484$ a una $p > 0.016$.

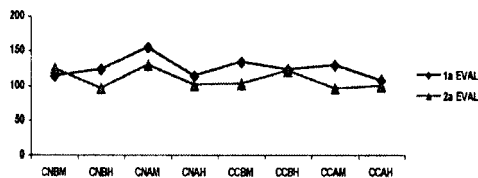


Figura 6. Tiempo de Permanencia en Brazos Cerrados primera y segunda evaluación.

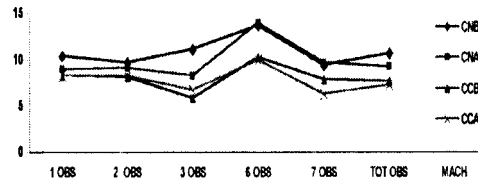


Figura 7. Consumo de los machos en las siete observaciones y en el total.

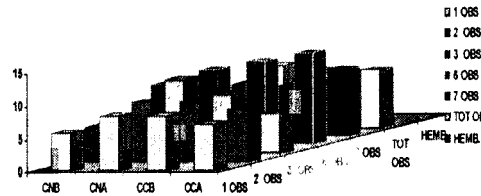


Figura 8. Consumo de agua de hembras en las siete observaciones y el total.

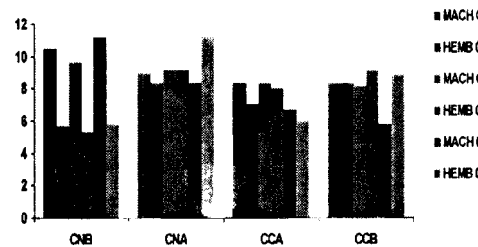


Figura 9. Consumo de agua en hembras y machos en las primeras tres observaciones.

Tabla 6. Comparaciones entre la primera y segunda medición de Conducta Emocional

TABLERO DE AGUJEROS	T	SIG	LABERINTO EN CRUZ	T	SIG
ENTRADAS A LOS AGUJEROS	-0.812	0.420	ENTRADAS A BRAZOS CERRADOS	1.632	0.109
TIEMPO EN LOS AGUJEROS	-0.681	0.499	ENTRADAS A BRAZOS ABIERTOS	-0.764	0.449
ERGUIDAS	-0.267	0.791	TIEMPO EN BRAZOS CERRADOS	2.484	0.016**
EXCRETAS	1.709	0.093	TIEMPO EN BRAZOS ABIERTOS	-1.098	0.277
AUTOASEO	1.364	0.179	TIEMPO EN ZONA NEUTRA	-0.963	0.340
LOCOMOCION PERIFERICA	-0.055	0.957	EXCRETAS	0.000	1.000
LOCOMOCION CENTRAL	0.007	0.994			
LOCOMOCION TOTAL	-0.040	0.969			

Tabla 7. Consumo de agua en ml en los hijos pretratados.

O B S	CONTROL BIOLOGIC MACHOS	CONTROL BIOLOGIC HEMBRAS	CONTROL ADOPTAD MACHOS	CONTROL ADOPTAD HEMBRAS	COCAÍNA BIOLOGIC HEMBRAS	COCAÍNA BIOLOGIC HEMBRAS	COCAÍNA ADOPTA MACHOS	COCAÍNA ADOPTA HEMBRAS
1.	10.5 ± 2.74	5,67 ± 2.83	9.0 ± 2.53	8.33 ± 1.75	8.33 ± 1.21	8.33 ± 2.25	8.33 ± 2.25	7.0 ± 2.0
2.	9.67 ± 2.73	5.33 ± 2.16	9.17 ± 2.4	9.17 ± 3.37	8.17 ± 3.31	9.17 ± 2.48	8.33 ± 2.16	8.0 ± 2.1
3.	11.17 ± 4.07	5.83 ± 2.56	8.33 ± 4.96	11.2 ± 4.35	5.83 ± 2.48	8.83 ± 3.66	6.67 ± 1.96	6.0 ± 3.16
4.	10.0 ± 5.59	3.83 ± 1.72	5.83 ± 5.49	6.83 ± 2.64	6.5 ± 7.23	8.67 ± 4.32	5.00 ± 0.89	8.33 ± 2.88
5.	10.7 ± 7.53	4.83 ± 1.72	8.83 ± 4.96	11.0 ± 8.02	6.67 ± 5.57	6.0 ± 4.1	6.50 ± 4.51	7.83 ± 4.45
6.	13.7 ± 6.06	9.33 ± 5.05	14.0 ± 4.6	11.5 ± 5.32	10.33 ± 3.4	12.8 ± 5.78	10.0 ± 3.03	14.2 ± 5.46
7.	9.5 ± 2.43	5.67 ± 3.2	9.67 ± 2.66	8.0 ± 2.68	7.83 ± 3.43	7.83 ± 3.13	6.33 ± 2.42	10.3 ± 1.21
T	10.7 ± 4.45	5.79 ± 2.76	9.26 ± 3.64	9.43 ± 4.02	7.67 ± 3.8	8.81 ± 3.67	7.31 ± 2.46	8.81 ± 3.04

Tabla 8. Análisis factorial del consumo de agua en los hijos tratados prenatalmente.

O B	COCA. Y CONTR.	BIOL. Y ADOP.	HEMB. Y MACH.	COCA Y CON, BIOL. Y ADOP.	COCA Y CONT, HEM. Y MAC.	BIOL Y ADOP HEB. Y MAC.	COC* CONT. BIOL Y ADOP, HEM Y MAC.
1.	F=1.108 P>0.29	F= 0.12 P>0.727	F= 9.109 P>0.004**	F= 1.779 P>0.18	F= 4.143 P>0.48	F= 0.596 P>0.444	F= 3.079 P>0.086
2.	F=0.183 P>0.671	F=0.972 P>0.33	F=2.541 P>0.118	F= 2.809 P>0.101	F= 4.219 P>0.046*	F=1.141 P>0.291	F= 3.954 P>0.053
3.	F= 6.361 P>0.015*	F= 0.008 P>0.92	F= 0.970 P>0.330	F= 0.873 P>0.355	F= 3.879 P>0.055*	F= 0.117 P>0.734	F= 3.569 P>0.065
4.	F= 0.038 P>0.847	F= 0.593 P>0.445	F= 0.006 P>0.941	F= 0.0 P>0.996	F= 5.618 P>0.22	F= 1.813 P>0.185	F=0.739 P>0.395
5.	F= 1.586 P>0.215	F= 0.97 P>0.330	F=0.613 P>0.438	F= 0.176 P>0.677	F= 1.018 P>0.318	F= 2.183 P>0.147	F=0,639 P>0,428
6.	F= 0.060 P>0.808	F= 0.657 P>0.422	F=0.037 P>0.849	F= 0.198 P>0.659	F= 6.933 P>0.012**	F= 0.383 P>0.539	F= 0,000 P>0,993
7.	F= 0.0 P>0.988	F= 1.137 P>0.292	F= 0.860 P>0.359	F= 0.174 P>0.679	F= 12.413 P>0.001**	F= 2.484 P>0.122	F=1,040 P>0,313
TO	F= 1.108 P>0.298	F= 0.123 P>0.727	F= 9.109 P>0.004*	F= 1.779 P>0.189	F= 4.143 P>0.048*	F= 0.596 P>0.444	F= 3.079 P>0.086

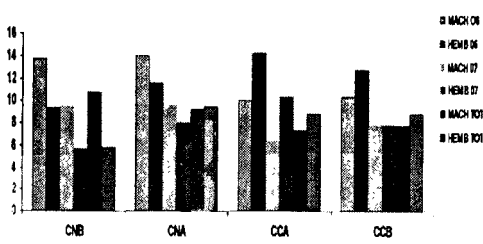


Figura 10. Consumo total en las ultimas dos observaciones y en el total de la ingesta de agua en los grupos de tratamiento.

Mediante el análisis factorial se evaluó el consumo de cocaína en los ratones adultos hembras y machos en las siete observaciones y en el total. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las observaciones como tampoco en el consumo total de cocaína.

DISCUSIÓN

La administración crónica (20 días consecutivos en época gestacional) de cocaína

(30 mg/kg) tiene débiles efectos sobre la **conducta materna**, analizada en los 15 parámetros de acuerdo al etograma de Silverman (1978) porque se encontraron diferencias importantes en tres parámetros conductuales de la conducta materna: en la 15^a observación, se encontró menor profundidad del nido, en la 3^a observación menores erguidas y en la 6^a observación se incrementó el autoaseo.

La profundidad del nido, es un índice básico de la CM, debido a que un nido adecuado provee del espacio suficiente para que las crías permanezcan unidas entre sí, dándose calor entre ellas y se facilite el alcance del pezón de su madre para permitir la lactancia, de tal forma la disminución en este parámetro es bien importante para la supervivencia de las crías. En cuanto a las erguidas, en la 3^a observación, se disminuyó su frecuencia. Las erguidas son conductas exploratorias, que la madre presenta para proteger a sus infantes de posibles enemigos externos, una disminución en esta conducta podría poner en peligro a los infantes, así

Tabla 8. Consumo de cocaína, en ml de los hijos pretratados en época gestacional.

O	CONTROL BIOLOGIC MACHOS	CONTROL BIOLOGIC HEMBRAS	CONTROL ADOPTAD MACHOS	CONTROL ADOPTAD HEMBRAS	COCAÍNA BIOLOGIC HEMBRAS	COCAÍNA BIOLOGIC HEMBRAS	COCAÍNA ADOPTA MACHOS	COCANA ADOPTA HEMBRAS
1	7.0 ± 3.85	6.33 ± 1.97	6.50 ± 3.27	6.33 ± 2.5	4.83 ± 2.93	5.50 ± 2.88	4.67 ± 1.63	8.5 ± 2.88
2	4.33 ± 2.58	4.5 ± 2.17	6.50 ± 3.33	5.67 ± 2.73	5.33 ± 1.63	4.33 ± 2.07	5.50 ± 6.28	6.17 ± 2.48
3	6.17 ± 3.54	6.67 ± 4.59	6.83 ± 3.49	9.5 ± 5.47	7.17 ± 4.54	5.17 ± 2.04	5.17 ± 2.99	4.83 ± 1.33
4	4.17 ± 2.86	5.17 ± 0.75	6.17 ± 2.93	6.0 ± 2.53	6.0 ± 2.28	5.92 ± 3.41	5.17 ± 3.31	5.83 ± 3.66
5	6.83 ± 3.97	8.16 ± 6.01	8.66 ± 4.27	6.83 ± 8.51	8.33 ± 4.46	8.33 ± 5.53	5.16 ± 3.37	7.5 ± 5.01
6	9.0 ± 5.18	11.2 ± 5.42	10.7 ± 4.46	7.67 ± 4.8	9.33 ± 5.61	10.0 ± 6.54	6.33 ± 5.32	8.17 ± 6.62
7	6.67 ± 6.66	6.83 ± 3.71	5.5 ± 4.81	8.0 ± 6.13	5.0 ± 3.52	5.83 ± 3.87	5.67 ± 1.37	4.33 ± 3.01
T	6.31 ± 4.09	6.98 ± 3.52	7.26 ± 3.79	7.14 ± 4.67	6.57 ± 3.57	6.44 ± 3.76	5.38 ± 3.47	6.48 ± 3.57

que también es un parámetro básico dentro de la finalidad de la CM, que es proteger los infantes y enseñarles a madurar y manejar su ambiente. Con la disminución de esta conducta se estaría disminuyendo la protección y aumentando los riesgos de predación de su camada.

En el autoaseo se observó un incremento, en las madres tratadas farmacológicamente, el autoaseo es una de las conductas higiénicas maternas, con esta conducta la madre garantiza su salud y la de sus hijos, por el mayor contacto que tiene en esta época con los hijos y podría sin un adecuado aseo, transmitirles agentes externos que les pueden ser lesivos o pueden atentar contra la salud los infantes. Aunque la alta frecuencia del autoaseo se ha clasificado como índice de ansiedad, porque el tratamiento con fármacos ansiogénicos incrementa de manera notable esta conducta y el tratamiento con ansiolíticos la disminuye (Blanchard, Blanchard, De Padua, Veniegas Rodger, y Shepherd, 1992). El incremento encontrado en este índice permite pensar que el tratamiento crónico incrementa la ansiedad en las madres. En los demás parámetros maternos no se encontraron diferencias importantes entre los grupos de estudio.

Aunque se estudió exhaustivamente la CM, por la cantidad y la diversidad de índices evaluados, no se observaron efectos del tratamiento crónico de cocaína, la alteración que se encontró fue en tres aspectos importantes de esta conducta, porque mediante el decremento de ellos se disminuye la protección de la madre hacia sus crías y se incrementa la ansiedad materna, pero, esta alteración es temporal ya que en las siguientes observaciones, estas diferencias no se mantienen, lo que es positivo en el sentido que los cambios encontrados po-

drían ser no ser tan nocivos en los hijos de estas madres. De tal forma que se encontró que el tratamiento crónico de cocaína (30mg/kg.) modifica temporalmente solo algunos de los parámetros con los que se evaluó la CM. La Conducta Materna, dada su gran importancia para la sobrevivencia de las especies, es una conducta muy resistente a los agentes externos, porque dosis tan altas como 30 mg/kg, no producen efectos notables en los parámetros evaluados. En otros estudios se ha encontrado que dosis mayores de cocaína (40 o 60 mg/kg) no, alteran ninguno de los parámetros de la CM evaluados, (Hughes, Donohue, Dow-Edwards, 1996; Goodwin, Bliven, Kuhn, Francis, Spear, 1997; Sobrian, Ali, Slikker, Holson, 1995) en este último el único índice de conducta materna alterado fue la comida, en las madres tratadas con cocaína (20 mg/kg) se encontró una reducción del 10 al 15%, los demás parámetros de conducta materna permanecieron intactos.

Es posible que el fármaco produjera mayores alteraciones en esta conducta en la emisión de parámetros conductuales diferentes a los que se tuvo en cuenta en la presente investigación, o que los efectos del tratamiento se podrían encontrar en características más moleculares de la CM, como en la secuencia de estas conductas, la latencia, la duración y la calidad de ellas como por ejemplo del lamido selectivo, o la preferencia a los hijos biológicos o adoptados para dar calor a los infantes, o conductas diferenciales en relación al sexo. Estas diferencias no se pudieron determinar ya que en el presente estudio se evaluó la CM por camada. Además en la mayoría de los parámetros se encontró una baja frecuencia como cavar, acarreo a las crías, calor a las crías, estimulación urogenital, aseo al nido,

aseo a las crías, acarrear, en todo el tiempo de registro que fue aproximadamente un mes. Al no encontrarse alteraciones importantes en la CM se puede presumir que las condiciones de crianza no son muy diferentes.

En la segunda fase o sea el estudio de la influencia del tratamiento prenatal de cocaína (30 mg/kg) y las diferentes condiciones de crianza, sobre la CE, (realizada a las cinco semanas de edad) no se encontraron variaciones importantes en ninguno de los parámetros de la caja de agujeros y del laberinto en cruz, ni en las hembras ni en los machos. Así que el tratamiento farmacológico prenatal no altera ninguno de los parámetros de CE ni en hembras ni machos jóvenes.

Posteriormente, se sometió a los hijos al paradigma de la "elección libre de dos botellas". No se encontraron diferencias entre los grupos en el consumo de hidrato de cocaína en los sujetos expuestos in útero a la cocaína (30 mg/kg.) y los del grupo control. Al no encontrarse consumo diferencial de cocaína (30 mg/kg) entre los grupos de estudio se puede inferir que el tratamiento prenatal con cocaína y las condiciones de crianza (Adoptado vs. Biológico) no tuvieron influencia en el posterior consumo voluntario de cocaína (30 mg/kg) en ratones hembras, como tampoco en los machos. Pero en un estudio anterior (Santacruz, Maldonado y Rodríguez, 2000) los ratones adultos con tratamiento prenatal de cocaína (20 mg/kg) presentaron un significativo mayor consumo de cocaína oral (30 mg/kg) en comparación a los del grupo control. Lo que sugiere la existencia de algunos factores ambientales relacionados que no se han determinado en el presente estudio. La conducta de mayor consumo de los hijos de madres

adictas, que se encuentra en la clínica, podría ser una conducta aprendida (por modelamiento), más que una alteración biológica prenatal que les facilita el consumo a los hijos, aunque es importante examinar diferentes dosis y evaluar diversos factores ambientales involucrados.

En el presente estudio se tuvo en cuenta el consumo de agua, como índice complementario para analizar la CE debido a que la conducta de ingesta se ha relacionado con la conducta emocional y la vulnerabilidad al estrés (Dess y Minor, 1996). De tal forma que en complemento con otros modelos, el análisis de la bebida permite una evaluación detallada de la emocionalidad o ansiedad.

En este estudio se encontraron diferencias del consumo de agua entre los grupos tratados. De las siete observaciones se encontraron diferencias en cinco de ellas y en el total. Se encontró consumo diferencial ante todo entre hembras y machos, las hembras consumieron menos agua que los machos en todas las observaciones, y como en esta conducta se han encontrado conductas diferenciales entre hembras y machos en diferentes estudios (Fernandez-Teruel, Escorihuela, Driscoll, Tobeña, y Bating, 1992; Blanchard, Blanchard, De Padua, Veniegas, Rodger, y Shepherd, 1992)

De igual forma a lo largo de todas las observaciones además del consumo diferencial entre hembras y machos se encontraron diferencias relacionadas con el tratamiento prenatal de cocaína (30 mg/kg) y débiles efectos de las condiciones de crianza en el consumo de agua básicamente en las hembras adultas. Por lo que se podría pensar que las hembras son más vulnerables a los efectos farmacológicos prenatales de cocaína (30 mg/kg) en la emocionalidad, observada en el incremento del consumo de agua.

Entre las hembras, en todas las observaciones presentaron mayor ingesta de agua los grupos experimentales, es decir el consumo de las hembras tratadas prenatalmente con cocaína (30 mg/kg) y sometidas a diferentes condiciones de crianza fue mayor que el grupo control, en todas las observaciones y este incremento se reflejó en el total, donde el grupo control presenta niveles de consumo bastante bajos, a diferencia de los grupos tratados. Lo que sugiere que las hembras expuestas a la cocaína in útero presentan mayor ansiedad reflejada en la ingesta de agua, lo que podría correlacionarse con una mayor vulnerabilidad a los efectos farmacológicos prenatales que los machos, similar a otros estudios donde se han encontrado diferencias en la emocionalidad relacionadas al género, las hembras presentan mayor tiempo de congelamiento y mas chillidos en comparación a los machos y mayor vulnerabilidad al fármaco; generalmente se han encontrado efectos de interacción farmacológica en relación al sexo en diferentes estudios (Gilbert, Knasko, Sabini, 1997; Fernández-Teruel, Escorihuela, Driscoll, Tobeña, y Batting, 1992; Blanchard, Blanchard, De Padua, Veniegas, Rodger, y Shepherd, 1992)

En algunas observaciones se encontró que las hijas de las hembras pretratadas con solución salina y criadas con la madre a quien se le administro cocaína (30 mg/kg) en la gestación (CCA) presentaron mayor consumo de agua en comparación a las hijas del grupo control criadas con sus madres biológicas, en las observaciones 1ª, 2ª, 6ª, 7ª y en el total, lo que podría estar sugiriendo unos posibles efectos de las condiciones de crianza (aunque débiles) sobre la emocionalidad en las hembras.

El consumo de los machos, en los grupos

tratados fue igual o menor que el control, esto se repite en todas las observaciones del estudio. Si se relaciona la ingesta de agua con la CE, se puede decir que los machos presentan menor emocionalidad que las hembras, reflejado en el consumo semejante de agua entre los grupos de tratamiento. Además, hay que tener en cuenta que en los siete días consecutivos, en que se evaluaba el consumo voluntario de agua y cocaína, se esperaba mayor ansiedad en los machos, porque en este tiempo se definían las jerarquías sociales. Por lo que se pensaría que los machos estarían en condiciones de mayor estrés, sin embargo se encontró menor ansiedad en este grupo, evaluada en el menor consumo de agua.

En las hembras, el incremento en el consumo de agua de los grupos experimentales hace pensar en la influencia del tratamiento prenatal con cocaína (30 mg/kg), mostrando este género mayor vulnerabilidad al fármaco. También es posible que existan efectos de subsensibilidad a la cocaína causada por el tratamiento prenatal y se observe por la administración oral crónica (consumo voluntario de cocaína 30 mg/kg, durante siete días) en la producción de ansiedad, manifestada en mayor consumo de agua, aunque en el consumo de cocaína oral, no se presentaron diferencias entre los grupos de estudio, así dosis mínimas de este fármaco, permiten que se detecten diferencias importantes en la ingesta de agua.

En la segunda medición de conducta emocional (a las 7 semanas de edad) se encontraron efectos diferenciales del tratamiento prenatal vs. condiciones de crianza entre las hembras y los machos, exhibiendo las hembras mayor ansiedad en los diferentes parámetros del tablero de agujeros y

el laberinto en cruz. Las hembras más ansiosas fueron las tratadas prenatalmente con el fármaco y criadas con sus madres biológicas (CCB) porque presentaron menor exploración en los brazos abiertos del laberinto en cruz, mayor permanencia en los brazos cerrados y mayor autoaseo (menor exploración y mayor ansiedad). En cambio los machos expuestos in útero al fármaco y criados con sus madres biológicas (CCB) y los adoptados por las madres tratadas con cocaína (CCA), fueron más exploradores en los índices del laberinto en cruz, y presentaron menos autoaseo, por lo que se deduce que fueron menos ansiosos. En la locomoción central del tablero de agujeros los machos adoptados (CNA y CCA) fueron más tranquilos y exploradores en los espacios abiertos e iluminados que los otros; los más ansiosos fueron los expuestos prenatalmente a la cocaína criados con sus madres biológicas (CCB) y el grupo de hembras adoptado por las madres tratadas con cocaína (CCA) presentó menor exploración, esta ansiedad estaría generada por las condiciones de crianza; más que por el pretratamiento, aunque es el único índice que se encuentra alterado en las hembras por las condiciones de crianza.

Se encontraron alteraciones a largo plazo del tratamiento farmacológico prenatal y la crianza en la CE, observadas en el autoaseo, la permanencia en los brazos abiertos y cerrados y la locomoción central, estos efectos fueron más evidentes en las hembras, sobretodo en las expuestas prenatalmente a la cocaína y criadas con su madre (CCB), estas exploraban menos, posiblemente debido a la existencia de efectos de sensibilización a la cocaína. En los machos, las condiciones de crianza fueron más fuertes que el tratamiento farma-

cológico prenatal, aunque no se encontraron efectos farmacológicos importantes en la CM, por lo que habría que pensar en otros fenómenos asociados a la CE de los machos diferentes de las condiciones de crianza, como por ejemplo el incremento en la exploración en el área central y en los brazos abiertos, por los machos adoptados, podría sugerir una ansiólisis producida por el consumo crónico de cocaína 30 mg/kg por vía oral, similar a otros estudios donde la cocaína administrada crónicamente produce efectos ansiolíticos, (Santacruz, 1999). El problema que se presenta en este caso, es que no se sabe cual fue el consumo individual de la cocaína, dado que se evaluó la ingesta por camada, por lo cual estas hipótesis explicativas necesitan ser comprobadas en posteriores estudios.

En el tiempo de permanencia en brazos cerrados, fueron más importantes los efectos del pretratamiento farmacológico y nuevamente se observan diferencias entre las hembras y los machos. Las hembras permanecen menor tiempo en general en los brazos cerrados que los machos, pero el grupo más afectado fue el de las hembras pretratadas con cocaína y criadas con su madre biológica (mayor ansiedad); dado que permanecieron más tiempo en los brazos cerrados. En cuanto a los machos el menor tiempo de permanencia en los brazos cerrados se observa en los pretratados con cocaína, con su madre biológica y los adoptados por la madre tratada con cocaína, de pronto son los grupos más vulnerables a los efectos ansiolíticos de la cocaína oral, o quizá existan leves efectos de sensibilización a la cocaína. Este índice se ha correlacionado positivamente con la ansiedad, porque representa menor exploración.

En el tiempo de exploración en los brazos

abiertos, las hembras permanecen menos tiempo que los machos. Para garantizar una exploración adecuada a su hábitat deben estar los sujetos tranquilos, en las hembras el grupo más afectado fue el pretratado con cocaína y criado con su madre biológica, en los machos este mismo grupo es el que demuestra menor ansiedad exploratoria porque gasta más tiempo en la exploración.

En cuanto a las comparaciones entre la primera y la segunda evaluación de la conducta emocional, se encontró un decremento significativo en el tiempo que permanencia en los brazos cerrados todos los grupos del estudio en la segunda observación, que se puede interpretar como una reducción en los niveles de ansiedad, aunque estas diferencias se observan básicamente en todos los grupos de los machos a excepción del control, las hembras de los grupos tratados no muestran diferencias. Se podría pensar que los efectos del tratamiento prenatal y las condiciones de crianza favorecen los efectos ansiolíticos del consumo crónico de la cocaína vía oral, en los machos, en las hembras los efectos son ansiogénicos, lo que habla de una posible sensibilización a los efectos de la cocaína relacionados al sexo.

En el presente estudio se encontró que el tratamiento prenatal y las condiciones de crianza producen alteraciones en la conducta emocional a largo plazo, sobre todo en las hembras y de éstas, el grupo que mayor ansiedad presenta es el del pretratamiento farmacológico, mantenidas con su madre biológica. Además el consumo prenatal posiblemente produce sensibilización a los efectos de la cocaína vía oral, en los machos la cocaína produce ansiólisis y en las hembras ansiogénesis.

Al encontrarse diferencias entre diversos parámetros de la conducta emocional en la

segunda evaluación, se infiere que los efectos tanto del tratamiento farmacológico prenatal como de las condiciones de crianza (madre biológica o nodriza) se manifiestan a más largo plazo y que pueden ser potenciados por el uso de la cocaína oral, estos efectos son diferenciales en las hembras y los machos, lo que se ha encontrado en todos los índices conductuales evaluados en el presente estudio. Una vez más se observa como las circunstancias ambientales prenatales como la exposición a la cocaína in útero son críticas para el establecimiento de las respuestas del adulto a las situaciones de estrés.

La falta de efectos farmacológicos y de crianza en la primera evaluación de la conducta emocional se podrían atribuir a los efectos de la manipulación posnatal, porque al grupo tratado prenatalmente con cocaína, desde épocas tempranas de nacimiento se manipularon diariamente, al marcarse ante la necesidad de distinguir los hijos biológicos de los adoptados, esta manipulación casual pudo ser el factor que contribuyó a atenuar los efectos causados por el tratamiento prenatal, sumado a la mayor frecuencia de lamido materno que estos infantes obtuvieron. Estos efectos de la manipulación posnatal y el incremento del lamido de las madres a sus crías pueden atenuar los efectos farmacológicos, esto se explorará en un posterior estudio, dado que sería una alternativa de manejo para los infantes lesionados por el consumo materno en gestación. En otros estudios se encontró que el manipuleo posnatal revierte algunos, pero no todos los efectos causados por la droga prenatal, así las circunstancias ambientales desde el período neonatal son críticas para el establecimiento de las respuestas al estrés y a las situaciones ambientales, en adultos:

Los animales manipulados en períodos neonatales tempranos exhiben conductas emocionales adecuadas y una susceptibilidad reducida a la desesperanza aprendida (Tejedor-Real, Costela, Gilbert-Rahola, 1997). Weinberg, Kim, Know y Yu (1995) encontraron que el manipuleo temprano eliminaba algunos pero no todos los efectos de la exposición al alcohol in útero.

Los resultados encontrados en la conducta de ingesta de agua, en los grupos de tratamiento son similares a los arrojados por los de la conducta emocional, lo que hace pensar que la combinación de estos modelos permite una exploración amplia y adecuada de la conducta emocional.

El evaluar la conducta emocional desde diferentes parámetros es positivo porque se puede obtener lo máximo de información dado que se observan desde diferentes situaciones que brindan información relevante acerca de cómo el animal maneja su hábitat, así el uso de parámetros de exploración como los que brinda el tablero de agujeros y el laberinto en cruz, complementados con la evaluación de la ingesta voluntaria de agua, permiten el análisis de las habilidades de manejo ambiental que tiene el sujeto y que se relacionan directamente con la supervivencia. Otro aspecto positivo del presente trabajo es la observación en dos momentos diferentes la conducta emocional, mediante estas dos evaluaciones se pueden percibir si los efectos se manifiestan o se mantienen a largo plazo, además de la combinación con el consumo voluntario de cocaína permite detectar efectos prenatales de sensibilización a la cocaína y/o también la vulnerabilidad a la droga.

El presente estudio permite conocer algunos factores relacionados con la administración prenatal y el posterior desen-

volvimiento conductual de los hijos, pero también ha ayudado a generar hipótesis explicativas de otras variables que pueden estar influyendo en estos resultados y que son los aspectos en los que se enfocaran las siguientes investigaciones, como los efectos de la manipulación en la atenuación de las alteraciones producidas por el tratamiento prenatal en la conducta emocional, y que puede generar estrategias que guíen el tratamiento y/o la prevención de futuros trastornos conductuales causados por conductas parentales.

AGRADECIMIENTOS

A la Policía Antinarcoóticos por el suministro de la droga. A la Dra. Berta Avenado por su gran colaboración en el manejo de los datos y al Dr. Julián López por su permanente apoyo y disposición en el desarrollo de estas investigaciones.

REFERENCIAS

- Bernard, J.F., Bandler, R. (1998) Parallel circuits for emotional coping behaviour: New pieces in the puzzle. *Journal of Comparative Neurology*. Vol. 401, no. 4, pp. 429-436
- Blanchard, C., Blanchard, R., De Padua, A., Veniegas, R., J., Rodger, J. y Shepherd, J. (1992) MK-801 produces a reduction in anxiety-relates antipredator defensiveness in male and female rats and gender-dependent increase in locomotor behavior. *Psychopharmacology*. 108:352-362.
- Bland-Stewart, L.M., Seymour, H.N., Beeghly, M. y Frank, D.A. (1998) Semantic development in African-American children prenatally exposed to cocaine. *Semin Speech Language*. 19 (2):167-86.

- Carlos, E.A. (1998) A prospective longitudinal study of attachment disorganisation disorientation. *Children Development*, Aug, 69(4) 1107-28.
- Carter, B.L. (1989) A counselling the pregnant or lactating patient. *ASHP-Midyear-Clinical-Meeting*; 1989; 24 (Dec); 43-60
- Carter, C.S., Lederhdler, P. y Kirkpatrick, B. (1997) The integrative neurobiology of affiliation. Introduction. *Annual New York Academy Sciences*. Jan 15, 807 xiii-xviii.
- Chasnoff, I. J.(1992) Cocaine Pregnancy and growing child. In current problems in paediatrics. Chicago: Mosby Yearbooks.
- Chen, W.J., Andersen, K.H., West, J.R. (1994) Alcohol-induced brain growth restrictions (microencephaly) were not affected by concurrent exposure to cocaine during the brain growth spurt. *Teratology*. Sep; 50(3): 250-5
- Clement, Y., Chapouthier, G. (1998) Biological bases of anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. vol. 22, no. 5, pp. 623-633
- Cortese, B.M., Krahl, S.E., Berman, R.F., Hannigan, J.H. (1997) Effects of prenatal ethanol exposure on hippocampal theta activity in the rat. *Alcohol*. Vol. 14, no. 3, pp. 231-235.
- Claro, F., Perez-Izquierdo, M.A., Del-Abril, A., Segovia, S., Guillamon, A., Del-Cerro, M.C. (1994) MBR: a computer programs to record and analyse parental behavior in rodents. *Physiology Behavior*. Nov 56(5). 1069-73.
- Cladji, C., Tannenbaum, B., Sharma, S., Francis, D., Plotsky, P. M. and Meaney, M. J. (1998) Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Processes Natal Academy Science USA*. Apr 28, 95(9) 5335-40.
- D'amato, F.R., Cabib, S., Ventura, R. Orsini, C.(1998) Long-term effects of posnatal manipulation on emotionally are prevented by maternal anxiolytic treatment in mice. *Development Psychobiology*. 32, 225-34.
- Dess, N. K. (1991) Ingestion and emotional health. *Human Nature*. 2, 235-269
- Dess, N. K. y Minor, T. R and Brewer, J. (1989) Suppression of feeding and body weight by inescapable shock: modulation by quinine adulteration, stress reinstatement and controllability. *Physiology and Behavior*, 45,975-983.
- Dess, N.K. y Chapman, C.D. (1990) Individual differences in taste. Body weight and depression in the helplessness rat model and in humans. *Brain Research Bulletin*. 24, 669-676.
- Diaz, J.L. (1985) *Análisis estructural de la conducta*. Universidad Nacional Autónoma de Mexico. Dirección general de publicaciones. Mexico D. F.
- Dominguez, H.D., Lopez, M.F., Chotro, M.G., Molina, J.C. (1996) Perinatal responsiveness to alcohol's chemosensory cues as a function of prenatal alcohol administration during gestational days 17-20 in the rat. *Neurobiology Learn and Memory*, vol. 65, no. 2, pp. 103-112
- Dutriez-Casteloot, I., Bernet, F., Dedieu, J.F., Croix, D., Laborie, C., Montel, V., Lesage, J. Beauvillain, J.C., Dupouy, J.P. (1999) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical and gonadal axes and sympathoadrenal activity of adult male rats prenatally exposed to morphine *Neuroscience-Letters* [Neurosci.-Lett.] 1999 vol. 263, no. 1, pp. 1-4
- Ellsworth, J.A., Andersen, C. (1997) Adoption by captive parturient rhesus macaques: Biological vs. adopted infants and the cost of being a "twin" and rearing "twins". *American Journal of Primatology*. 43,259-64.
- Fernandez-Teruel, A., Escorihuela, R., Driscoll, P., Tobeña, A., & Batching, K. (1992) Differential effects of early stimulation and/or perinatal flumazemil treatment in young Roman Low and High avoidance rats. *Psychopharmacology*. 108, 170-176.
- Fiala, B., Snow, F.M., Greenought, W.T. (1977) Impoverished Rats Weigh More than Enriched rats because they eat more. *Development Psychobiology*. 10:537-541.
- Field T.(1998) Maternal depression effects on infants and early interventions. *Prevention Medical*. March- Abril, 27 (2): 200-3.
- Flint, J., Corley, R., DeFries, J.C., Fulker, D.W., Gray, J.A., Miller, S., Collins, A.C.A (1995)

- simple genetic basis for a complex psychological trait in laboratory mice. *Science Wash.* vol. 269, no. 5229, pp. 1432-1435.
- Goodwin, G.A., Bliven, T., Kuhn, C., Francis, R., Spear, L.P. (1997). Immediate early gene expression to examine neuronal activity following acute and chronic stressors in rat pups: Examination of neurophysiological alterations underlying behavioral consequences of prenatal cocaine exposure. *Physiology Behavioral.* vol. 61, no. 6, pp. 895-902.
- Gouldsboroug, Y., Black, V., Johnson, I.T., Asthon, N. (1998) Maternal nursing behavior and delivery of milk to the neonatal spontaneously hipertensive rat. *Acts Physiology Scandinavia.* 162, 107-114.
- Hecht, G.S., Spear, N.E., Spear, L.P. (1998) Alterations in the reinforcing efficacy of cocaine in adult rats following prenatal exposure to cocaine. *Behavioral Neuroscience.* vol. 112, no. 2, pp. 410-418.
- Hendrie, C.A., Weiss, S.M., Eilam, D. (1996) Exploration and predation models of anxiety: Evidence from laboratory and wild species. *Pharmacology Biochemical Behavioral.* vol. 54, no. 1, pp. 13-20.
- Hill, S Y., y Poewell, B.J. (1976) Cocaine and Morphine Self-Administration: Effects of Differential Rearing. *Pharmacology Biochemical Behavior.* 5: 701-704.
- Hughes, H.E., Donohue, L.M., Dow Edwards, D.L. (1996) Prenatal cocaine exposure affects the acoustic startle response in adult rats. *Behavior Brain Research.* vol. 75, no. 1-2, pp. 83-90.
- Insel, T.R., Winslow, J.T., Wang, Z.X., Young, L., Hulihan, T.J. (1995) Oxytocin and the molecular basis of monogamy. *Advanced in Experimental Medicine Biological.* 395: 227-34 .
- Jansson, L., Svikis, D, Lee J., Paluzz, P., Rutligiano, P. and Hackerman, F. (1996) Pregnancy and Addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment,* 13, 321-329.
- Jones, S. y Brain, P. (1985) An illustration of simple sequence analysis with reference to the agonistic Behavior of four trains cepas Sprains of laboratory mouse. *Behavior processes.* 11, 365-388.
- Kosofsky, B.E. (1998) Cocaine-induced alterations in the neuro-development. *Seminary speech-language.* 19, 109-21.
- Kurnianto, E., Shinjo, A. y Suga, D. (1998) Prenatal and posnatal maternal effects on body weight in cross-fostering experiment on two subspecies of mice. *Experimental Animal.* 47, (2) 97-103.
- Laviola, G., Petruzzi, S., Rankin, J., and Alleva, E. (1994) Induction of maternal behavior by mouse neonates: influence of dam parity and prenatal oxazepam exposure. *Pharmacology and Biochemical Behavior.* Dec; 49(4): 871-6.
- Lidow, M.S. (1995) Prenatal cocaine exposure adversely affects development of the primate cerebral cortex. *Synapse.* vol. 21, no. 4, pp. 332-341.
- Matera, C. Warren, W., Moomjy, M., Find, D. and Fox, H. (1990) Prevalence of the use of cocaine and other substances in an obstetric population. *American Journal of obstetric and gynaecology.* 163, 797-801.
- McElhatton, P.R. (1994) The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reproduction Toxicology.* Nov-Dec; 8(6): 461-75 .
- Niesink, R.J.M., Vanderschuren, L.J.M.J., Van Ree, J.M. (1996). Social play in juvenile rats after in utero exposure to morphine. *Neurotoxicology.* vol. 17, no. 3-4, pp. 905-912.
- Panksepp, J., Nelson, E., Sivi, S. (1994) Brain opioids and mother-infant social motivation. *Acta Paediatrics Supply.* Jun 397. pp 40-6.
- Perez A. y Correa, E. (1994) Consumo de sustancias Psicoactivas en Santa Fe de Bogotá: Alcaldía Mayor de Bogotá: *Unidad Coordinadora de Prevención Integral.* Colombia. Guadalupe.
- Plan Municipal de prevención en Medellín (1994) Hospital Universitario de San Vicente de Paul: Departamento de toxicología. *Alcaldía de Medellín.* Compendio de farmacología y alcoholismo. Medellín. Colombia.
- Prasad, A., Henry, M., Prasad, C. (1996) Heterogeneity in the performance of outbreed

- Sprague-Dawley rats in an elevated-plus maze test: A possible animal model for anxiety disorder. *Life Sciences*. vol. 59, no. 18, pp. 1499-1506.
- Rex, T., Voigt, H., Voits, H. and Fink, F. (1998) Pharmacological Evaluation of a Modified Open-Field Test Sensitive to Anxiolytic Drugs. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. vol. 59, no. 3, pp. 677-683.
- Ritz, MC. Garcia, J.M., Protz, D., Rael, AM y George, F.R. (1994) Ethanol reinforced behavior in P, Np, HAD y LAD rats: Different genetic regulation of reinforcements and motivation. *Behavioral Pharmacology*. 5, 521-531.
- Rodgers, R.J., Cao, B.J. Dalvi, A., Holmes, A (1997). Animal models of anxiety: An ethnological perspective. *Brazilian Journal Medical Biology Research*. Vol. 30, no. 3, pp. 289-304.
- Rodríguez, E., Duque, L. Y Rodríguez, J (1993) Estudio Nacional sobre consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia. 1992. *Dirección Nacional de estupefacientes*. Minjusticia. Fundación Santa Fe de Bogotá. Fundación Escuela Colombiana de Medicina.
- Rosenblatt, J.S. (1994) Psychobiology of maternal behavior: contribution to the clinical understanding of maternal behavior among humans. *Acta Paediatrica Supply*. Jun; 397: 3-8.
- Rosenblatt, J.S., Wagner, C.K., Morrell, JI. (1994). Hormonal priming and triggering of maternal behavior in the rat with special reference to the relations between estrogen receptor binding and ER mRNA in specific brain regions. *Psychoneuroendocrinology*. 19 (5-7): 543-52.
- Santacruz, M. P. (1998) Línea de investigación en psicofarmacología de la cocaína y el alcohol en ratas y ratones. *Acta Colombiana de Psicología*. 1, 71-103.
- Silverman, M. (1976) *Animal Behavior*; the rat in laboratory. New York: Lancet.
- Smith, J., Neil, J.C. y Costall, B. (1997) Post-waning housing conditions influence the behavioral effects of cocaine and d-amphetamine. *Psychopharmacology*. 131, 23-33.
- Smith, J.K. Neil, J.C. y Costall, B. (1997) Bidirectional Effects of Dopamine D2 receptor antagonists on responding for a conditioners Reinforce. *Pharmacology Biochemistry Behavior*. 57, 843-849.
- Wang-MW; Crombie DL., Mais, DE., Hayes, JS., Heap, RB (1995) Anti-progesterone antibody administration and the impairment of postpartum maternal care in mice. *Journal of Endocrinology*. May; 145(2): 363-9
- Weinberg, J., Kim, C., Kwon, P. and Yu, W. (1995). Early handling can attenuate adverse effects of fetal ethanol. *Alcohol*. vol. 12, no. 4, pp. 317-327.
- Weinberg, M.K. y Tronick, E.Z. (1998) The impact of maternal psychiatric illness on infant development. *Journal Clinical Psychiatry*. 59 (2) 53-61.
- Wilson, A. Neil, J. and Costall, B. (1996) The 5-HT_{1a} Receptor agonist 8-OH-DPAT reduces ethanol intake and maintained behavior in female Sprague-Dawley Rats (1996) *Alcohol*. 13 407-413.
- Yirmiya, R., Tio, D.L., Taylor, A.N. (1996). Effects of fetal alcohol exposure on fever, sickness behavior, and pituitary-adrenal activation induced by interleukin-1 beta in young adult rats. *Brain Behavior Immunology*. vol. 10, no. 3, pp. 205-220 .
- Tejedor-Real, P., Costela, C., Gilbert-Rahola, J. (1997) Neonatal handling reduces emotional reactivity and susceptibility to learned helplessness. Involvement of catecholaminergic systems. *Life Sciences*. 62, 1, pp.37-50
- Torres de Galvis, M y Murelle, F. (1987). Estudio Nacional sobre alcoholismo y sustancias que producen dependencia. Medellín. *Universidad de Antioquia*. Facultad de salud Pública.
- Weinraub, Z., Bental, Y., Olivan, A., Rotchild, A. (1998) Neonatal withdrawal syndrome and behavioral effects produced by maternal drug use. *Addiction Biology*. Vol. 3, pp 159-170.