

Cocaína prenatal y consumo de cocaína de ratones adultos jóvenes

Prenatal Cocaine and Cocaine Consumption in Young Adult Mice

María del Pilar Santacruz Ortega ¹  - Miguel Ángel Castellanos Gil ²  - Rosario Josefa Marrero Quevedo ³  - Juan Manuel Bethencourt Pérez ⁴  - Wenceslao Pénate Castro ⁵ 

¹Universidad Católica de Colombia, ^{2,3,4,5}Universidad de La Laguna

Colombia - España

Fecha correspondencia:

Recibido: mayo 2 de 2016.

Aceptado: enero 12 de 2017.

Forma de citar:

Santacruz, M., Castellanos, M., Marrero, R., Bethencourt, J., & Pénate, W. (2017). Cocaína prenatal y consumo de cocaína de ratones adultos jóvenes. *Rev. CES Psicol.*, *10*(1), 63-82.

Open access

 Copyright

 Licencia creative commons

 Ética de publicaciones

 Revisión por pares

 Gestión por Open Journal System

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesp.10.1.5)

cesp.10.1.5

ISSN: 2011-3080

Sobre los autores:

1. Doctora Universidad de la Laguna (ULL). Docente investigadora de la Universidad Católica de Colombia.

2. Doctora en Psicología por la ULL. Profesora titular del Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología de la ULL.

Resumen

Con el propósito de evaluar los efectos de la Exposición Prenatal de Cocaína –EPC– (25 y 50 mg/kg/día) desde el 8 hasta el 21 día de gestación, en el consumo de cocaína oral en ratones hembras y machos en la adultez temprana (7ª semana de edad), se realizó un estudio experimental factorial mediante el modelo de “elección libre de dos botellas” que mide el consumo en mililitros. Se evaluó el consumo durante 14 días consecutivos a partir de la 7ª semana de edad. Para el análisis del consumo se utilizó el MANOVA de medidas repetidas y se encontró que la EPC 50mg/kg/día incrementó el consumo de cocaína oral en ratones hembras y machos adultos-jóvenes tanto en la fase de adquisición como la de mantenimiento. Y la EPC 25mg/kg/día aumentó el consumo únicamente en los machos en la fase de mantenimiento, mostrando la mayor susceptibilidad de estos a la EPC, en cambio el alto consumo de cocaína observado en las hembras no fue dosis-relacionado, por lo que se puede atribuir a factores situacionales. De esta forma se ve como la EPC en las dos dosis evaluadas incrementa el consumo de cocaína oral en la adultez temprana en los ratones; la dosis alta (50mg/kg) el consumo de hembras y machos y la dosis baja (25mg/kg) incrementa el consumo únicamente en los machos. Se observa que los efectos están relacionados a la dosis y que los machos son más vulnerables a los efectos de la EPC.

Palabras clave: Exposición Prenatal, Consumo de Cocaína, Fase de Adquisición y Mantenimiento.

Abstract

To evaluate the effects of Prenatal Exposure of Cocaine-EPC- (25 or 50 mg / kg / day) from 8-21 day of gestation, on oral cocaine use in female and male mice in early adulthood, was used the test of “free choice of two bottles” that measures the oral cocaine consumption in milliliters. This was evaluated for 14 consecutive days from the 7th week of age. Repeated measures MANOVA was used for the analysis of consumption. It was found that EPC 50mg/kg/day increased oral cocaine consumption in female and young adult male mice both in the acquisition and maintenance phases. And the EPC 25mg/kg/day increased the consumption only in the males in the maintenance phase, showing the greater susceptibility of these to

Comparte



3. Profesor Titular de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la ULL. Director del Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología de la ULL.

4. Profesor Titular de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la ULL. Director del Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología de la ULL.

5. Catedrático de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico en la ULL.

the EPC, whereas the high cocaine consumption observed in the females was not dose-related, which can be attributed to situational factors. In this way, it is seen how the EPC in the two doses evaluated increases oral cocaine consumption in early adulthood in mice; the high dose (50mg / kg) the consumption of females and males and the low dose (25mg / kg) increases the consumption only in males. It is observed that the effects are related to the dose, and that males are more vulnerable to the EPC effects.

Keywords: Prenatal Exposure, Cocaine Consumption, Acquisition and Maintenance Phase, Drug Usage.

Introducción

El consumo de cocaína afecta al 0.4% de la población mundial ([United Nations Office on Drugs and Crime -UNODC-, 2015](#)) y dado que es una de las sustancias favoritas de los jóvenes, existe una gran probabilidad de embarazos y de consumo durante el periodo de gestación y por tanto de niños expuestos a cocaína *in útero* ([Ackerman, Riggins, & Black, 2010](#); [Bennett, Bendersky, & Lewis, 2007](#); [Cunha-Oliveira, Rego, & Oliveira, 2014](#)).

Entre un 4.3% y un 11% de mujeres consumen drogas durante la gestación ([Keegan, Parva, Finnegan, Gerson, & Belden, 2010](#); Substance Abuse and Mental Health Services Administration -SAMHSA-, 2011; 2013) y la cocaína es una de las sustancias de mayor consumo ([Lambert & Bauer, 2012](#); [National Institute of Drug Abuse -NIDA-, 2012; 2009](#)). Aunque estas cifras son altas, están subestimadas por la dificultad de conseguir datos objetivos, sin embargo, se advierte una clara tendencia de incremento del consumo de drogas durante la gestación ([UNODC, 2005, 2014](#)), lo que podría amplificar la frecuencia de niños con problemas teratogénicos o malformaciones congénitas.

La cocaína administrada durante la gestación, puede ejercer sus efectos teratogénicos a través de su rápida difusión por la placenta y junto con sus metabolitos activos llega a las neuronas del cerebro fetal, donde bloquean la recaptación de la Dopamina (DA), de la Noradrenalina (NA) y de la serotonina (5HT), aumentando estos neurotransmisores, lo que interrumpe la formación, proliferación, migración y la conectividad neuronal, resultando en trastornos en la arquitectura y la fisiología cerebral, en especial la corteza prefrontal (Green et al., 2014; [Lester & Padbury, 2009](#); [Minnes et al., 2014](#); [Ren, Malanga, Tabit, & Kosofsky, 2004](#)).

Adicionalmente, los efectos vasoconstrictores de la cocaína en la placenta y el útero ([Loredo-Abdala et al., 2014](#)) reducen el flujo sanguíneo, el suplemento de oxígeno, de nutrientes y el metabolismo de la glucosa, retardando el desarrollo morfológico y funcional del infante ([Lester & Padbury, 2009](#); [Singer et al., 2004](#)). Así mismo, la cocaína puede ser un estresor intrauterino que en épocas tempranas del desarrollo altera permanentemente la homeostasis del microambiente neuroendocrino placentario/fetal ([Lester & Padbury, 2009](#)), originando una programación perjudicial del sistema de respuesta al estrés, constituido principalmente por el eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal (HPA), los glucocorticoides y las catecolaminas ([Brunton, 2015](#); [Haagen, 2014](#); [Moisiadis & Matthews, 2014](#)); lo que aumenta el riesgo de alteraciones físicas y mentales en el infante con Exposición Prenatal a Cocaína (EPC) ([Davis & Pfaff, 2014](#); [Haagen, 2014](#); [Ross, Graham, Money, & Stanwood, 2015](#)).

La EPC perturba el desarrollo de los procesos biológicos y sumada a un ambiente adverso, tanto intrauterino como posnatal, produce diversas alteraciones en el

desarrollo físico (Eyler et al., 2009; Lambert & Bauer, 2012; Morrow et al., 2009); cognoscitivo -atención, aprendizaje/memoria, lenguaje- (Henry et al., 2007; Magri et al., 2007; Morrow et al., 2009; Linares et al., 2006), y emocional (Coleman et al., 2014; Davis & Pfaff, 2014; Haagen, 2014; Lucantonio, Stalnaker, Shaham, Niv, & Schoenbaum, 2012; Moisiadis & Matthews, 2014; Richardson, Goldschmidt, Larkby, & Day, 2013), que persisten a lo largo de la vida.

Entre las alteraciones cognitivo-emocionales más nefastas de la EPC, se encuentra el incremento del riesgo para el abuso de sustancias (Ackerman et al., 2010; Bennett, Bendersky & Lewis, 2007; Chaplin et al., 2014; Kippin, Campbell, Ploense, Knight, & Bagley, 2015; Lester et al., 2012; Minnes et al., 2014; Rocha, Mead & Kosofsky, 2002; Sinha, 2008). Existen numerosos estudios que muestran que los descendientes de padres adictos tienen alta probabilidad de llegar a ser adictos en la adolescencia o juventud temprana, tanto en animales como en humanos (Estelles et al., 2006; Glantz & Chambers, 2006; Malanga et al., 2007; Minnes et al., 2014; Richardson et al., 2013; Rocha et al., 2002).

La vulnerabilidad al abuso de drogas resulta de la interacción de múltiples factores de riesgo, y factores protectores tanto biológicos como ambientales que inciden simultáneamente (Glantz & Chambers, 2006). El abuso de drogas es un comportamiento complejo, y multifactorial caracterizado por: a) La búsqueda y el consumo compulsivo de drogas; b) La pérdida de control para limitar o detener su consumo, y; c) La aparición de estados emocionales negativos, como depresión, ansiedad, o irritabilidad, cuando no se ha podido proveer de la droga (dependencia). Es una conducta impulsiva, producto de una respuesta rápida, sin reflexión, un control inhibitorio débil y la imposibilidad de retrasar o discontinuar el refuerzo inmediato, sumado a una ausencia de valoración de las posibles consecuencias negativas del uso de la droga; lo que refleja fallas en la toma de decisiones, y deficiencias en las funciones ejecutivas (Crews & Boettiger, 2009; DePoy & Gourley, 2015; Kolb & Gibb, 2015).

Tal es la complejidad de la conducta adictiva que una estrategia adecuada para su comprensión son los estudios con animales, porque permiten aclarar los factores biológicos, y ambientales que inciden en la mayor susceptibilidad al abuso de drogas (Dow-Edwards et al., 2014; Estelles et al., 2006).

Se ha analizado el impacto de la EPC en animales en la posterior adicción a drogas mediante el modelo de *Preferencia de Lugar Condicionada* (PLC) que examina la sensibilidad al refuerzo de drogas, y el comportamiento de búsqueda de las mismas (Estelles et al., 2006; Gancarz, 2011; Mustaka & Kamenezky, 2006). Desde este modelo algunos estudios no han encontrado efectos de la EPC sobre las propiedades reforzantes de la cocaína o de otras drogas de abuso, ni sobre la búsqueda de la droga ni en ratas ni en ratones (Estelles et al., 2006; Heyser, Goodwin, Moody, & Spear, 1993; Heyser, Miller, Spear, & Spear, 1994; Malanga, Pejchal, y Kosofsky, 2007); mientras otros, han encontrado que únicamente las dosis bajas de EPC aumentan la sensibilidad a la cocaína, y otras drogas, 30mg/kg (Dow-Edwards et al., 2014), o 25 mg/kg (Estelles et al., 2006).

Por su parte, el modelo de la *actividad o sensibilización motora* se enfoca en el incremento de la actividad motora después de la aplicación repetida de un estimulante; esta sensibilización motora indica vulnerabilidad al consumo de drogas (Estelles, Rodríguez-Arias, Maldonado, Aguilar, & Minarro, 2006b; Gancarz, 2011; Malanga & Kosofsky, 2003). Desde este modelo se ha encontrado que la EPC aumenta la vulne-

Existen numerosos estudios que muestran que los descendientes de padres adictos tienen alta probabilidad de llegar a ser adictos en la adolescencia o juventud temprana, tanto en animales como en humanos (Estelles et al., 2006; Glantz & Chambers, 2006; Malanga et al., 2007; Minnes et al., 2014; Richardson et al., 2013; Rocha et al., 2002).

rabilidad a la posterior autoadministración de cocaína, y de anfetaminas en ratas, y ratones adultos ([Estelles et al., 2006](#), [2006b](#); [Hutchings, Fico, & Dow-Edwards, 1989](#); [Lyon & McClure, 1994](#); [Malanga, Ren, Guerriero, & Kosofsky, 2009](#); [Riley & Foss, 1991](#); [Vorhees et al., 1995](#)), e incrementa las conductas estereotipadas como respuesta a la cocaína ([Peris, Coleman-Hardee, & Millard, 1992](#)). Algunos estudios han encontrado una débil sensibilización locomotora con anfetaminas ([Glatt, Bolanos, Trksak, Crowder-Dupont, & Jackson, 2000](#)), o con morfina producto de la EPC ([Laviola, Fiore, Loggi, & Alleva, 1994](#); Goodwin, Moody, & Spear, 1993). En otros, la EPC disminuyó la sensibilidad a la cocaína y a diferentes drogas en ratas y ratones ([Malanga et al., 2009](#); [Miller & Seidler, 1994](#); [Tilakaratne, Cai, & Friedman, 2001](#)), o, no afectó la sensibilidad a la morfina y a diversos opiáceos ([Heyser, Rajachandran, Spear, & Spear, 1994](#); [Kunko, Wallace, & Robinson, 1996](#)).

El modelo de la *Autoadministración Intravenosa* incluye el implante de un catéter a los sujetos para acceder a la droga y el acceso está supeditado a la ejecución de una tarea; el valor reforzante de la droga se mide por la tasa de auto-administración ([Gancarz, 2011](#); [Mustaka & Kamenezky, 2006](#)). [Malanga & Kosofsky \(2003\)](#) revisaron numerosos estudios realizados desde este modelo, y del mismo modo que con los modelos mencionados previamente, unos han encontrado una reducción de la potencia reforzante de la cocaína y otros, incremento después de la EPC. Con este modelo el sujeto tiene mayor control del consumo, pero está expuesto a situaciones alteradas por el implante de un catéter y la necesidad de aprender una tarea para administrarse la droga; o sea que no reproduce las condiciones del consumo de drogas en los humanos.

Los resultados de las anteriores investigaciones no son consistentes respecto a los efectos específicos de la EPC en diferentes aspectos que influyen en la posterior conducta adictiva; esta inconsistencia podrían deberse a las variaciones metodológicas como el modelo utilizado, la dosis y vía de administración, y el tiempo de exposición. Además, algunos de estos modelos no representan con precisión las circunstancias de consumo en los humanos, por lo que la información obtenida a partir de la aplicación de estos es medianamente útil para estudiar el consumo en humanos.

El modelo de *autoadministración oral* reproduce con mayor exactitud las condiciones de abuso de sustancias en humanos: libre acceso y disponibilidad a la droga, ya que éstas se presentan en bebederos en su caja-hogar, el animal consume “voluntariamente” la droga, controla la dosis y los patrones temporales de ingesta por la disponibilidad de 24 horas ([Mustaka & Kamenetzky, 2006](#)). De los métodos pertenecientes a este modelo el más conocido es el de “elección libre de dos botellas” en el cual se le colocan dos bebederos uno con agua y otro con la droga de interés y se le mide el consumo diario, tanto de agua como de la droga. Este modelo facilita los procesos de condicionamiento clásico y operante asociados al consumo de la droga, no incluye procedimientos invasivos, ni requiere respuestas específicas para tener acceso a la misma; se enfoca en la cantidad del consumo que es uno de los aspectos de vital importancia en la adicción a drogas, es decir, la intensidad del consumo, siendo el otro la frecuencia. Basados en estos dos aspectos frecuencia/cantidad es que se define la conducta adictiva. Además, este modelo permite diferenciar las fases de adquisición y mantenimiento del consumo de drogas ([Dow-Edwards et al., 2014](#)); aspectos que aumentan su validez y predictibilidad ([Spanagel, 2003](#)).

No se encontraron investigaciones que desde el método “elección libre de dos botellas”, analizaran el consumo de cocaína u otras drogas tras la EPC, sin embargo,

existen estudios que han determinado cómo la deficiencia del gen catechol-*O*-metiltransferasa (*COMT*), enzima que degrada las catecolaminas, causa un mayor consumo de etanol, únicamente en los ratones machos ([Tammimäki, Forsberg, Karayiorgou, Gogos, & Männistö, 2008](#)); o que han identificado que el ondansetron (antagonista serotoninérgico que previene las náuseas/vómito causados por la quimioterapia/radioterapia) disminuye el consumo de cocaína al día siguiente, si se administra a las ratas 3.5 horas después del último consumo de cocaína ([Davidson, Lazarus, Lee, & Ellinwood, 2004](#)). O, que la naltrexona (antagonista opiáceo/opioide) reduce el consumo de alcohol, no de cocaína ([Stromberg et al., 2002](#)). Y que los ratones machos son poliadictos (consumieron alcohol y cocaína) a diferencia de las hembras que consumieron únicamente cocaína, aunque en mayor cantidad que los machos ([Grathwohl, Dadmarz, & Vogel, 2001](#)).

En el presente estudio se escogió el método de elección libre de las dos botellas, que corresponde al modelo de autoadministración oral; por su alta validez, porque reproduce con mayor similitud las condiciones del consumo humano, es de bajo costo y permite diferenciar las fases de adquisición y mantenimiento, siendo esta última la fase que define la adicción. Mediante este modelo, se quiere conocer el efecto de la exposición prenatal a cocaína en dos dosis, en el consumo de cocaína (si aparece o no la conducta adictiva) en la adultez temprana en ratones hembras y machos.

El objetivo fue determinar si la administración crónica prenatal de cocaína (EPC) -25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día s.c.-, desde el octavo hasta el 21 día de gestación, incide en el consumo de cocaína de ratones hembras y machos cuando son adultos-jóvenes.

En el presente estudio se escogió el método de elección libre de las dos botellas, que corresponde al modelo de autoadministración oral; por su alta validez, porque reproduce con mayor similitud las condiciones del consumo humano, es de bajo costo y permite diferenciar las fases de adquisición y mantenimiento, siendo esta última la fase que define la adicción.

Método

Diseño

Se empleó un diseño experimental factorial 3 x 2 de 14 medidas repetidas (tres grupos con cocaína 0, 25 y 50 mg/kg/día), a ratones hembras y machos con 14 mediciones diarias del consumo de cocaína y de agua.

Sujetos

Se utilizaron 30 ratones gestantes nulíparas hembras adultas de la cepa CD1, del Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C. Desde el 8º día de gestación se pesaron y se asignaron aleatoriamente 10 hembras a cada grupo (0, 25, 50mg/kg/día) para el tratamiento experimental. Se mantuvieron individualmente en el Laboratorio de Psicología de la Universidad Católica de Colombia (LAPSUCC), en un ciclo 12/12 de luz/oscuridad, a una temperatura de 23° ± 2 °C, con libre acceso a agua y alimentación. Después del parto, las crías permanecieron con su madre hasta el destete a los 21 días. El consumo se examinó en los hijos de estas madres: 25 hembras y 28 machos del grupo control; 23 hembras y 21 machos del grupo EPC 25 mg/kg/día y 34 hembras y 25 machos del EPC 50 mg/kg/día. Se mantuvieron en condiciones gregarias de cinco (5) sujetos por caja-hogar, de la misma camada y sexo, con las mismas condiciones ambientales en las que vivían sus madres.

Materiales e instrumentos

La cocaína fue donada por el laboratorio de análisis farmacéutico de la Universidad Nacional de Colombia. A los tres grupos se les administraron vía subcutánea (s.c.) en un vol. de 0.1 ml.: solución salina al 0.9%, cocaína 25mg/kg y cocaína 50 mg/kg disueltas en solución salina al 0.9%. Para la disposición de la cocaína líquida se suministró una concentración de 0.5 % de cocaína, en 10 ml. de solución salina al 9%, y se

utilizaron dos bebederos de 330 ml en cada jaula, uno con agua y otro con cocaína. Para el manejo de animales, en el presente estudio, se tuvieron en cuenta las normas éticas de los estudios con animales de laboratorio de las Comunidades Europeas (24 de noviembre de 1986 (86/609/EEC), del Instituto Nacional de Salud de EU (NIH), así como la resolución N° 008430 de 1993, capítulo V artículo 87 del Ministerio de Salud República de Colombia.

Procedimiento

Se dividieron aleatoriamente 30 ratones hembra gestantes para la administración s.c. de 0.1ml de cocaína 25 mg/kg/día, 50 mg/kg/día o solución salina/día. El día 0 de gestación se registró cuando se detectó el tapón vaginal, y mediante el método doble-ciego se realizaron las administraciones s.c. desde el octavo hasta el veintinueve día de gestación. Después del parto la descendencia permaneció con su madre durante 21 días hasta el destete, tiempo en que se separaron las hembras de los machos de cada camada y se dividieron en jaulas de cinco sujetos del mismo sexo y camada para evitar las consecuencias negativas del aislamiento social. Se mantuvieron en el LAPSUCC en un ciclo 12/12 de luz/oscuridad, a una temperatura de $23^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$, con libre acceso a agua y alimentación. A partir de la séptima semana de edad, se colocó en cada jaula-hogar dos bebederos uno con agua y el otro con cocaína, para medir el consumo en ml. de cada bebedero a la misma hora durante 14 días consecutivos.

Para estudiar el consumo se utilizó la fórmula:

Consumo de Cocaína = Consumo cocaína/ Consumo de agua.

Análisis de datos

Las medidas de gestación se analizaron mediante ANOVAs y el consumo de cocaína inicialmente por medio de un MANOVA de medidas repetidas de $3 \times 2 \times 14$, luego mediante ANOVA y ANCOVA según el caso, para el post hoc se utilizó la HDS Tukey, con una α 0.05, mediante el SSPS versión 20.

Resultados

Medidas de gestación

El ANOVA no arrojó diferencias significativas entre los tres grupos establecidos según la concentración de cocaína administrada (0, 25 y 50 mg/kg/día) en cuanto al peso de las madres, ni antes [$F(2,24) = 0.21$; $p = 0.811$], ni después del parto [$F(2,24) = 0.181$; $p = 0.832$]; tampoco en el número de crías [$F(2,24) = 2.64$; $p = 0.091$], ni en el peso promedio de cada cría [$F(2,24) = 1.22$; $p = 0.312$].

Consumo de cocaína

Se presentan los resultados del consumo diario de cocaína analizado por medio de un MANOVA de medidas repetidas de $3 \times 2 \times 14$ ([tabla 1](#)).

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de exposición prenatal a cocaína (EPC) [$F(2,150) = 3.75$; $p = 0.026$]. Los análisis post Hoc indicaron mayor consumo del grupo de EPC 50mg/kg/día en comparación al grupo control ($p = 0.050$), lo que se presenta en la [figura 1](#).

La evolución del consumo de cocaína a lo largo de los 14 días consecutivos en cada grupo, presenta gran variabilidad ([figura 2](#)), lo que impide establecer diferencias por EPC.

Como la interacción EPC por sexo fue significativa [$F(2,150)= 5.18$; $p= 0.027$] se analizó el consumo de machos y hembras por separado (tabla 2 y figura 3).

Tabla 1. Consumo de cocaína en los 14 días observados

	<i>F</i>	<i>gl</i>	<i>Sig.</i>	<i>post Hoc</i>	<i>Sig.</i>
EPC	3.75	2,150	0.026	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg/día EPC 0 mg/kg vs 50 mg/kg/día EPC 25mg/kg vs 50 mg/kg	0.065 0.050 1.000
SEXO	1.63	1,150	0.203		
DIAS	7.80	13,1950	0.000	t	
EPC x DIAS	3.89	26,1950	0.000		
EPC x SEXO	5.18	2,150	0.007		
DIAS x SEXO	2.59	13,1950	0.027		

Las hembras no presentaron efectos de la EPC en el consumo, se encontraron diferencias significativas de consumo entre los días [$F(13,1027)= 4.45$; $p= 0.000$] y en la interacción EPC por días [$F(26,1027)= 4.62$; $p= 0.000$].

Los machos mostraron diferencias significativas de consumo de cocaína entre los grupos de EPC [$F(2,1027)=14.74$; $p= 0.000$]. Concretamente, el grupo con EPC 25mg/kg/día consumió significativamente más cocaína ($p= 0.000$) que el control y que el de EPC 50mg/kg/día ($p=0.002$). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el de mayor dosis (figura 4).

También se encontraron diferencias significativas en el consumo de cocaína de los machos en función de los días [$F(13,1027)= 7.46$; $p= 0.000$] y en la interacción EPC por días [$F(26,1027)= 5.55$; $p= 0.001$]. Pero al igual que en el consumo de las hembras, los machos mostraron mucha variabilidad de consumo entre los días.

Basados en la variabilidad del consumo diario, se agruparon los días de registro en dos fases: La de adquisición resultante de la media del consumo en los 4 primeros días y la de mantenimiento con la media del consumo de los días 5 al 14 (tabla 3).

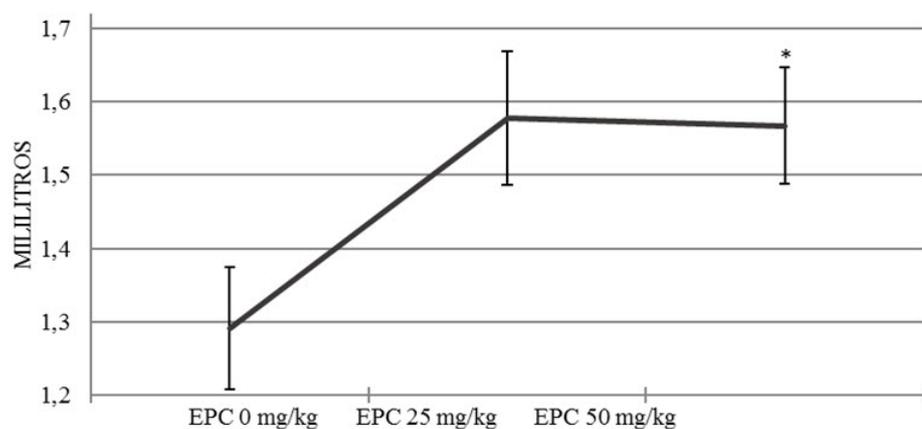


Figura 1. Consumo de cocaína por los tres grupos durante los 14 días. La $p<0.05^*$ significa comparación con grupo control

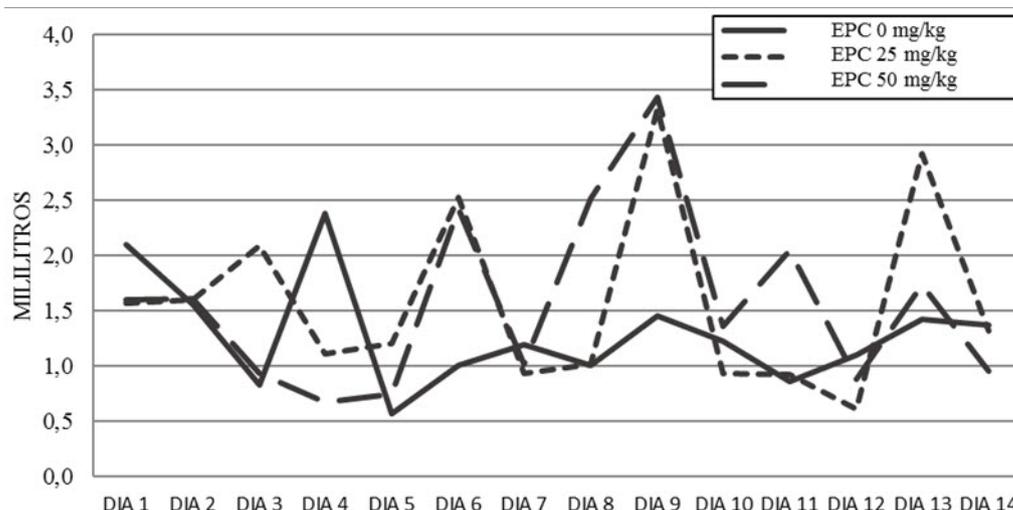


Figura 2. Cocaína consumida por los tres grupos durante los 14 días.

Tabla 2. Comparaciones de consumo de los ratones hembras y machos

Factores e interacciones	Hembras			Machos		
	F	gl	Sig.	F	gl	Sig.
EPC	2.44	2	0.093	14.74	2	0.000
				EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg/día		0.000
				EPC 0 mg/kg vs 50 mg/kg/día		0.255
				EPC 25mg/kg vs 50 mg/kg/día		0.002
DIAS	4.45	13	0.000	7.46	13	0.000
EPC x DIAS	4.62	26	0.000	5.55	26	0.001

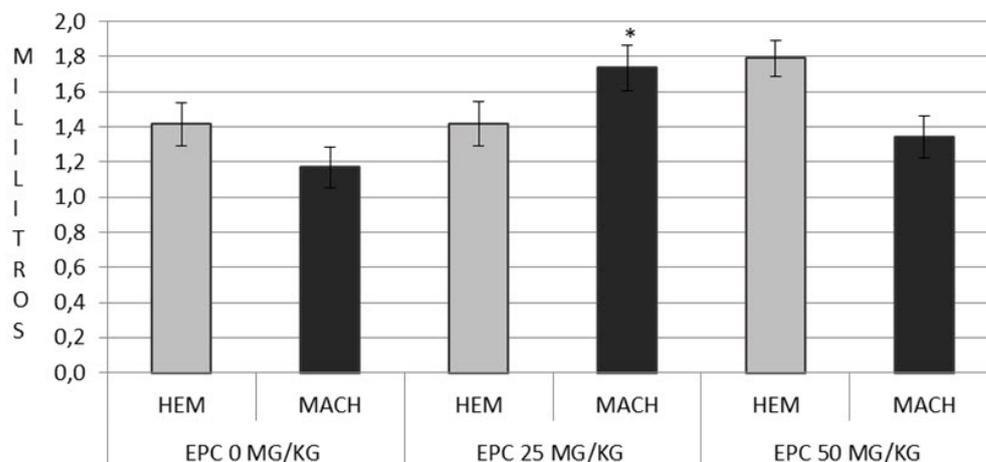


Figura 3. Consumo de cocaína por las hembras y los machos de los diferentes grupos. La $p < 0.05^*$ significa comparación con grupo control.

Se aplicó un ANOVA comparando el consumo de los sujetos entre estas fases para cada grupo de EPC

Se hallaron diferencias significativas en las interacciones EPC por días y EPC por sexo.

Tabla 3. Comparaciones del consumo entre la fase de adquisición y mantenimiento

Factores e interacciones	F	gl	Sig.
EPC	0.85	2	0.429
SEXO	0.31	1	0.574
DIAS (4 iniciales y 5-14)	0.29	1	0.589
EPC x DIAS	8.24	2	0.000
EPC x SEXO	6.14	2	0.003
DIAS x SEXO	2.26	1	0.134

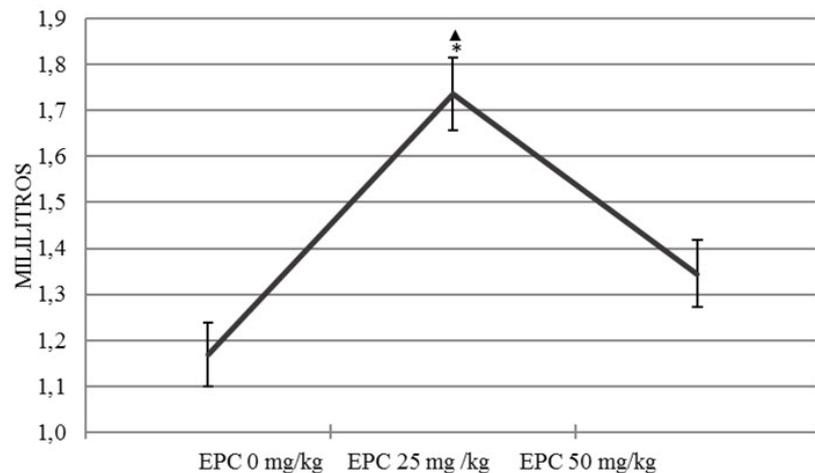


Figura 4. Proporción de consumo de cocaína por los machos de los diferentes grupos. La $p < 0.05^*$ representa la comparación con grupo control y la $p < 0.05^{\blacktriangle}$ comparación con EPC 25mg/kg/día

En cuanto a la interacción EPC por días, tal y como se puede observar en la [figura 5](#), el grupo control consumió más cocaína en la fase de adquisición que en la de mantenimiento, el tratado con EPC 25mg/kg/día tuvo consumo similar en las dos fases y el de EPC 50mg/kg/día consumió menos cocaína en la fase de adquisición y más cantidad en la fase de mantenimiento.

En cuanto a la interacción EPC por sexo y por días, se encontró un consumo diferencial entre las hembras y los machos de cada grupo: ambos sexos del grupo de control consumieron más en la fase de adquisición y menos en la fase de mantenimiento, y las hembras consumieron más que los machos. En el grupo con EPC 25mg/kg, los machos consumieron más que las hembras en la fase de adquisición y en la de mantenimiento el consumo fue similar en ambos sexos. Y en el grupo de EPC 50mg/kg el consumo en la fase de adquisición fue menor que en la de mantenimiento en las hembras y en los machos; y las hembras consumieron más que los machos.

Para neutralizar los efectos de la fase de adquisición del consumo, se realizó un ANCOVA tomando como covariable el consumo en la fase de adquisición y como variable dependiente el consumo en la fase de mantenimiento. Los resultados obtenidos se resumen en la [tabla 4](#).

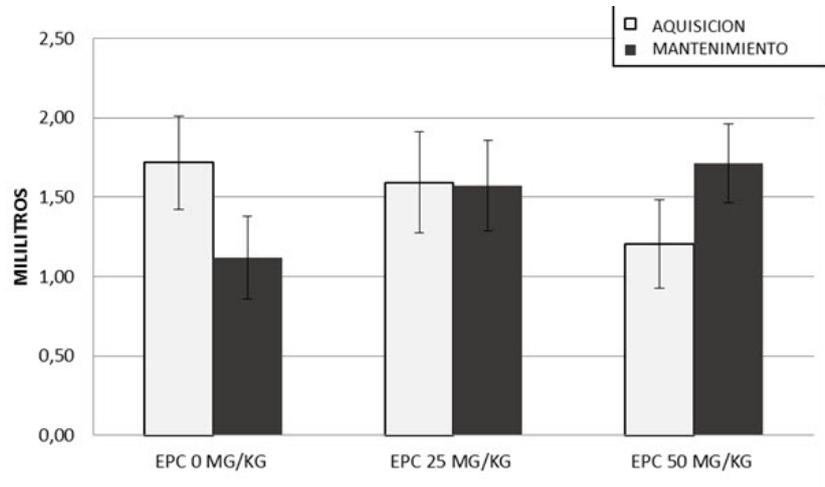


Figura 5. Consumo de cocaína en las fases de adquisición y de mantenimiento en los diferentes grupos.

Tabla 4. Consumo de los tres grupos EPC controlando la fase de adquisición

Origen	F	gl	Sig	Post hoc	
EPC	10.823	2,158	0.000	EPC-0 mg/kg vs 25 mg/kg/día	0.004
				EPC 0 mg/kg vs 50 mg/kg/día	0.000
				EPC 25mg/kg vs 50 mg/kg/día	1.000
SEXO	4.090	1,158	0.045		
EPC x SEXO	2.632	2,158	0.075		

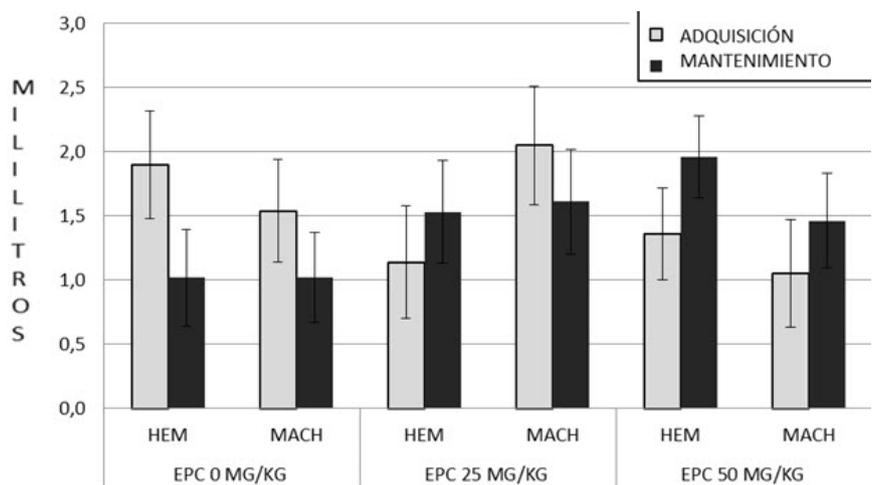


Figura 6. Consumo de cocaína por hembras y machos en las dos agrupaciones

El ANCOVA mostró que los tres grupos de EPCs se diferenciaban significativamente en su consumo de cocaína en la fase de mantenimiento [$F(2,158) = 10.82; p = 0.000$].

Tanto el grupo de EPC 25mg/kg/día ($p = 0.004$) como el de 50mg/kg/día ($p = 0.000$) presentaron mayor consumo de cocaína que el grupo control, sin diferencias significativas de consumo entre los grupos tratados con EPC 25mg/kg/día y EPC 50mg/kg/día, como se puede apreciar en la [figura 7](#).

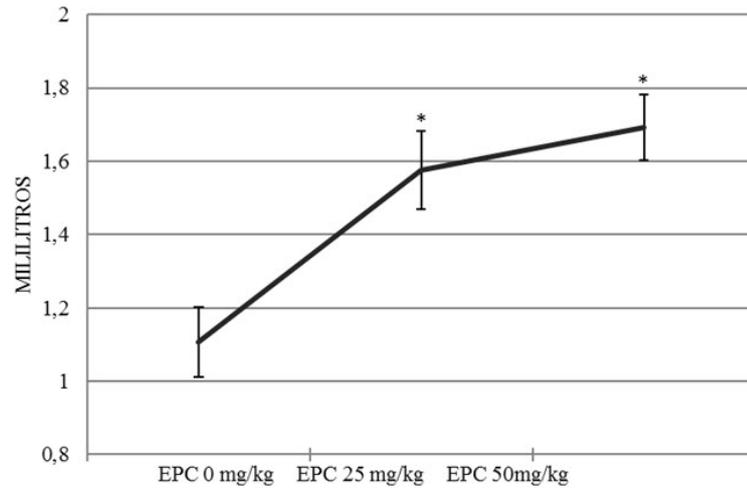


Figura 7. Consumo de cocaína en los tres EPCs en la fase de mantenimiento. La $p < 0.05$ * significa comparación con grupo control.

En la fase de mantenimiento, también se observaron diferencias significativas en función del sexo; las hembras consumieron más cocaína que los machos, y en cuanto a grupos el mayor consumo de las hembras se encuentra en el de la dosis de 50 mg/kg/día ([figura 8](#)).

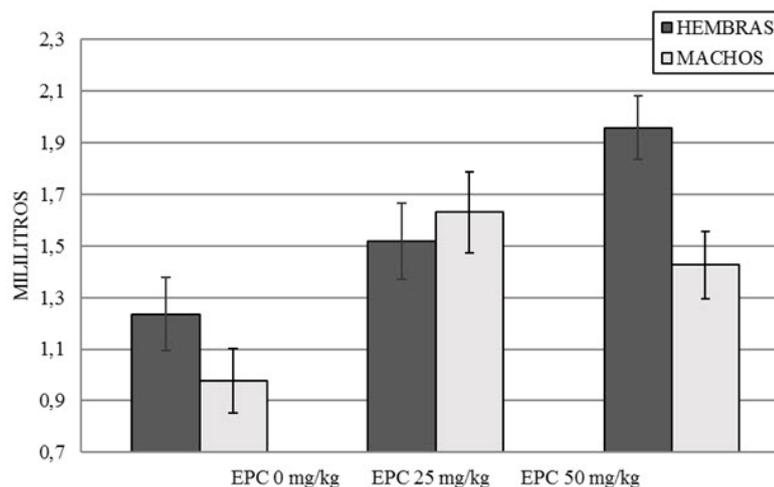


Figura 8. Consumo de cocaína en los tres EPCs en la fase de mantenimiento

Discusión

El objetivo de la presente investigación fue evaluar los efectos de la exposición prenatal a cocaína (EPC) en dosis de 25 y 50 mg/kg/día en el consumo de cocaína oral de ratones hembras y machos adultos-jóvenes.

Se encontró que la EPC 50 mg/kg/día incrementó significativamente el consumo de cocaína en los ratones adultos-jóvenes, durante 14 días consecutivos. El promedio de consumo de los ratones tratados prenatalmente con cocaína 25mg/kg/día, fue similar al del grupo de 50mg/kg/día y mayor al del grupo control; aunque estas diferencias no alcanzaron a ser estadísticamente significativas, posiblemente por la alta variabilidad de consumo encontrada entre este grupo de EPC 25mg/kg/día durante los días registrados; por lo que el incremento del consumo producto de la EPC no fue dosis-relacionado. La EPC incrementó el consumo de cocaína en la juventud temprana y es con EPC 50 mg/kg con la que se observa el mayor impacto.

En la misma línea, [Dow-Edwards et al. \(2014\)](#), [Malanga, et al. \(2008\)](#), [Peña-Oliver \(2007\)](#) y [Rocha et al. \(2002\)](#) encontraron que la EPC incrementó la probabilidad de adquirir la autoadministración de cocaína durante la adultez en ratas. En estos estudios había una relación estrecha del consumo con la dosis de la exposición prenatal, es decir, a mayor dosis de exposición prenatal mayor consumo se encontraba, a diferencia de los resultados del presente estudio.

Al analizar el consumo entre ratones hembras y machos, fueron los machos con EPC 25 mg/kg los que mostraron el mayor consumo, lo que resalta la mayor vulnerabilidad de los machos al tratamiento prenatal. Esta dosis también fue efectiva en aumentar la sensibilidad a la autoadministración de cocaína o morfina en el estudio de Estelles et al. (2006). Sin embargo, en el presente estudio la EPC 50 mg/kg/día no influyó en el consumo de cocaína de los machos, dado que los niveles de consumo fueron similares con los del grupo control. La ausencia de efectos de las dosis altas también se encontró en el estudio de [Dow-Edwards et al. \(2014\)](#), en el que dosis de EPC 30 mg/kg/día incrementaron la sensibilidad a los efectos reforzantes de la cocaína únicamente en las ratas machos adolescentes y las tratadas con EPC 60 mg/kg/día se comportaron de la misma forma que el grupo de control.

[Dow-Edwards et al. \(2014\)](#) explican que posiblemente la dosis alta de cocaína, afecte los procesos de aprendizaje y memoria, por lo tanto, impidan condicionar la preferencia de lugar, lo que podría ser el caso del presente estudio, ya que mediante el método *de elección libre* también se facilitan procesos de condicionamiento clásico y operante y la dosis de EPC 50mg/kg imposibilitaría el aprendizaje de la conducta adictiva.

Los efectos perjudiciales de la EPC sobre el aprendizaje y memoria son bien conocidos por las modificaciones estructurales en regiones específicas asociadas a la cognición y en los ratones machos se presenta mayor impacto ([Salas-Ramírez et al., 2010](#)). Aparte de esto, no se tiene otra explicación respecto la falta de efectos de EPC 50 mg/kg/día en los machos, encontrada en el presente estudio.

Esta mayor vulnerabilidad de los ratones machos para el posterior autoconsumo, es consistente con los resultados de diferentes investigaciones ([Dow-Edwards et al. \(2014\)](#); [Peña-Oliver, 2007](#); [Malanga et al., 2008](#); [Rocha et al., 2002](#); [Salas-Ramírez et al., 2010](#)), en las que la EPC incrementó la autoadministración de drogas (cocaína, morfina, entre otras) únicamente en los machos en posteriores etapas de la vida, adolescencia o adultez.

Se encontró que la EPC 50 mg/kg/día incrementó significativamente el consumo de cocaína en los ratones adultos-jóvenes, durante 14 días consecutivos. El promedio de consumo de los ratones tratados prenatalmente con cocaína 25mg/kg/día, fue similar al del grupo de 50mg/kg/día y mayor al del grupo control.

Los ratones hembra presentaron mayor consumo que los machos de forma independiente a las condiciones del tratamiento prenatal, por lo que no se vieron efectos de la misma. Esta mayor fortaleza de las hembras a la exposición *in útero* a la cocaína se ha encontrado reiteradamente en diferentes estudios ([Dow-Edwards et al., 2014](#); [Grathwohl, Dadmarz, & Vogel, 2001](#); [Hu, Crombag, Robinson, & Becker, 2004](#); [Lynch, Roth, Mickelberg, & Carroll, 2001](#); [Malanga et al., 2008](#); [Peña-Oliver, 2007](#); [Rocha, 2005](#); [Rocha et al., 2002](#)).

Además, las hembras tanto de ratas o ratones a diferencia de los machos, muestran mayor propensión a autoadministrarse cocaína (y otras drogas), adquieren este comportamiento más rápidamente y en mayores cantidades que los machos, y esta autoadministración se relaciona con la dosis de la droga autoadministrada. Esta situación puede obedecer a la diferenciación sexual del cerebro sumado a la relación con el estro; ya que cuando las hembras de rata/ratón están en su ciclo estral, adquieren la autoadministración más rápidamente y presentan mayor búsqueda de drogas ([Grathwohl, Dadmarz, & Vogel, 2001](#); [Hu, Crombag, Robinson, & Becker, 2004](#); [Lynch et al., 2001](#)).

Los ratones hembra presentaron mayor consumo que los machos de forma independiente a las condiciones del tratamiento prenatal, por lo que no se vieron efectos de la misma. Esta mayor fortaleza de las hembras a la exposición *in útero* a la cocaína se ha encontrado reiteradamente en diferentes estudios (Dow-Edwards et al., 2014; Grathwohl, Dadmarz, & Vogel, 2001; Hu, Crombag, Robinson, & Becker, 2004; Lynch, Roth, Mickelberg, & Carroll, 2001; Malanga et al., 2008; Peña-Oliver, 2007; Rocha, 2005; Rocha et al., 2002).

Al contrastar las fases de adquisición y mantenimiento del consumo de cocaína en ratones adultos-jóvenes, se presentan diferencias entre los grupos de EPC, lo que hace suponer que la EPC influye en la posterior conducta adictiva. Así, los grupos prenatalmente tratados con las diferentes dosis de cocaína presentaron los mismos o mayores niveles de consumo en la fase de mantenimiento en comparación a la fase de adquisición, como es el caso del grupo con EPC 25mg/kg/día o del grupo con EPC 50 mg/kg/día, respectivamente. Lo que significa que el sostenimiento del consumo de cocaína oral se logra desde los días iniciales ya sea conservando los mismos o mayores niveles de consumo. Estas diferencias observadas con el grupo control de la EPC muestran su influencia en el mayor consumo de cocaína y son de gran importancia; puesto que un aspecto sustancial de la conducta adictiva es el mantenimiento de la misma en el tiempo, ya que, si no se continúa con el consumo, no se establece la conducta adictiva, por más altos que sean los niveles iniciales de consumo.

Si se compara el consumo en la fase de mantenimiento entre los grupos EPC 25 y 50 mg/kg/día frente al grupo de control, ambos grupos de EPC tuvieron alto consumo independientemente de la dosis con la que fueron tratados. Estos resultados sugieren que la EPC aumenta el consumo de cocaína en la adultez temprana e influye en el mantenimiento más que en la adquisición del consumo, sin relacionarse con la dosis, ya que, aunque sí se presentaron diferencias de consumo con el grupo control, entre los grupos con EPC de 25 y 50 mg/kg/día no. De esto se puede deducir que la EPC afecta el mantenimiento de la conducta adictiva, más no el inicio de la misma y este incremento no es dosis-relacionado. Lo que destaca el mayor impacto del tiempo de la EPC, en comparación a la dosis administrada, en el posterior consumo de cocaína en la adultez joven en ratones.

Respecto al hallazgo sobre que la EPC afecta más el mantenimiento que el inicio del consumo, [Glantz & Chambers \(2006\)](#) afirman que el inicio está posiblemente más asociado con los factores sociales y ambientales, que en el presente estudio equivalen a la libre disponibilidad de la droga en un ambiente restringido como es la caja-hogar, mientras que el mantenimiento de los niveles de consumo, el abuso y la dependencia están más asociados con factores biológicos y psiquiátricos.

En la fase de mantenimiento se manifestaron diferencias en función del sexo: las hembras mostraron mayor consumo en todos los grupos incluyendo el control, independientemente del tratamiento prenatal. En la misma línea, [Rocha \(2005\)](#) encontró que cuando se administra cocaína en altas dosis, el consumo es alto y consumen todos los grupos por igual independiente del tratamiento prenatal. Y en el presente estudio la dosis de la cocaína oral utilizada, fue una dosis alta.

En este estudio se encontró una gran influencia de la EPC en la posterior conducta de consumo de cocaína en ratones, sobre todo en el mantenimiento, y los machos fueron los más afectados. Existen varias explicaciones respecto el mayor consumo de cocaína tras el tratamiento prenatal: una de las explicaciones más aceptadas es que la EPC produce daños en la conducta emocional, o incrementa la ansiedad ([Salas-Ramírez et al., 2010](#)) y que podría ser lo que dispararía la cadena ansiedad-abuso de sustancias ([Butler, Ariwodola, & Weiner, 2014](#); [Sinha, 2008](#); [Zvolensky, & Schmidt, 2004](#)), que explica el consumo de drogas como un medio para reducir la ansiedad. Diversos estudios apoyan el abuso de drogas para reducir la ansiedad tanto en la adquisición como en el mantenimiento del consumo ([Butler et al., 2014](#); [Sinha, 2008](#)). Además, la EPC produce mayor vulnerabilidad en los machos respecto a los daños en la emoción y en la cognición en animales (roedores) y es lo que se observa en la clínica ([Salas-Ramírez et al., 2010](#)).

En este estudio se encontró una gran influencia de la EPC en la posterior conducta de consumo de cocaína en ratones, sobre todo en el mantenimiento, y los machos fueron los más afectados.

También se cree, por los resultados en modelos animales, como lo plantean [Malanga Riday, Carlezon, & Kosofsky \(2008\)](#), que la exposición temprana a cocaína perturba el desarrollo del circuito de refuerzo dopaminérgico- mesolímbico, por lo cual estos efectos son persistentes y se pueden manifestar en diferentes etapas de la vida, incluso en la vejez. Las modificaciones permanentes de la EPC, al sistema de refuerzo de la droga, modula la vulnerabilidad del adulto tanto a las conductas de búsqueda de droga como a la autoadministración en el ratón adulto, es decir al abuso de drogas ([Malanga et al., 2009](#)). Esta modulación podría ser atribuida a los daños de los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos que interactúan con el valor reforzante de la droga. Sin embargo, existen resultados inconsistentes entre el consumo de drogas y las alteraciones en la sensibilidad o el valor reforzante de la droga; si bien se encuentra mayor consumo por el EPC, no aparecen alteraciones en el refuerzo de la droga en los diversos estudios realizados con animales ([Rocha et al., 2002](#)).

Otra explicación respecto de la alta frecuencia de consumidores de droga entre los hijos de madres adictas a cocaína, es que la EPC produce un deterioro generalizado y difuso en la formación del cerebro y afecta diversas áreas relacionadas con la emoción y la cognición principalmente al lóbulo frontal. Por lo que este deterioro se manifiesta en una variedad de desórdenes conductuales, caracterizado por una inadecuada modulación de las funciones ejecutivas, lo que a su vez implica dificultades en el alertamiento, en la atención y la regulación emocional, básicamente en la inhibición y control de impulsos ([Crews & Boettiger, 2009](#); [DePoy & Gourley, 2015](#)). Es así como dentro de los desórdenes conductuales producidos por la EPC se destaca la vulnerabilidad al abuso de las drogas ([Glantz & Chambers, 2006](#)).

La corteza orbitofrontal participa activamente en el control inhibitorio, por lo que los daños en esta estructura se van a evidenciar en la impulsividad característica de la conducta adictiva ([Badanich, Becker, & Woodward, 2011](#); [DePoy & Gourley, 2015](#); [Malanga et al., 2008](#); [Salas-Ramírez et al., 2010](#)). Por otra parte, los roedores (ratones o ratas) en la adolescencia o la juventud temprana, tienen mayor probabilidad

de autoadministrarse cocaína, e incrementar su consumo fácilmente; porque la corteza prefrontal se está desarrollando y es más vulnerable a las consecuencias negativas del abuso de drogas y otras patologías de la adolescencia (DePoy & Gourley, 2015) lo que se ha encontrado también en humanos. Las anteriores explicaciones sustentan el porque la EPC incrementa la conducta de administración de cocaína.

En el presente estudio no se evaluó el consumo individualmente en los sujetos, puesto que estos se mantenían en condiciones gregarias de cinco sujetos del mismo sexo y camada, para evitar los efectos del aislamiento social en el posterior consumo de drogas (Butler et al., 2014); lo que podría considerarse una limitación. Otra limitación es la gran variabilidad de consumo de los sujetos que se presentó, lo que impidió apreciar el incremento diferencial del consumo de cocaína oral entre los grupos.

Sería importante en posteriores estudios evaluar los efectos de la EPC en el posterior consumo de cocaína en la adolescencia, por ser una edad de alto riesgo para el abuso de sustancias, y en la vejez, para medir la persistencia de estos efectos. Asimismo, con diferentes días de EPC.

El conocimiento de los diversos factores que inciden en la conducta adictiva, pueden abrir la posibilidad de la identificación y el desarrollo de estrategias para abordar los desórdenes del abuso de las drogas, tanto en su prevención como en su control en la población clínica.

Referencias

- Ackerman, J.P., Riggins, T., & Black, M.M. (2010). A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children. *Pediatrics*, 125, 554-565. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-0637>.
- Badanich, K.A., Becker, H.C., & Woodward, J.J. (2011). Effects of chronic intermittent ethanol exposure on orbitofrontal and medial prefrontal cortex-dependent behaviors in mice. *Behavior Neuroscience*, 125, 879-91. <http://dx.doi.org/10.1037/a0025922>.
- Bennett, D., Bendersky, M., & Lewis, M. (2007). Preadolescent health risk behavior as a function of prenatal cocaine exposure and gender. *Journal of Developmental & Behavior Pediatrics*, 28, 467-472. <http://dx.doi.org/10.1097/DBP.0b013e31811320d8>
- Brunton, P.J. (2015). Programming the brain and behaviour by early life stress: A focus on neuroactive steroids. *Journal of Neuroendocrinology*. <http://dx.doi.org/10.1111/jne.12265>. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.12265/pdf>
- Butler, T.R., Ariwodola, O.J., & Weiner, J.L. (2014). The impact of social isolation on HPA axis function, anxiety-like behaviors and ethanol drinking. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 2, 1-11. <http://dx.doi.org/10.3389/fnint.2013.00102>
- Chaplin, T.M., Visconti K.J., Molfese, P.J., Susman, E.J., Klein, L.C., Sinha, R., & Mayes, L.C. (2014). Prenatal cocaine exposure differentially affects stress responses in girls and boys: Associations with future substance use. *Development and Psychopathology*, 18, 1-8. <http://dx.doi.org/10.1017/S0954579414000716>
- Coleman, L.G., Liu, W., Oguz, I., Styner, M., & Crews, F.T. (2014). Adolescent binge ethanol treatment alters adult brain regional volumes, cortical extracellular matrix protein and behavioral flexibility. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 116, 142-151. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2013.11.021>.

- Consejo de las Comunidades Europeas (1986). Directiva del Consejo 86/609 de 24 de noviembre de 1986 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (86/609/CEE). [Consultado 2013 enero 28]. <http://www.cnb.csic.es/~transimp/directiva86.pdf>
- Crews, F.T., & Boettiger, Ch.A. (2009). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology Biochemical Behavior*, 93, 237-247. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.018>
- Cunha-Oliveira, T., Rego, A. C., & Oliveira, C. R. (2014). Cocaine as a Neurotoxin. *Handbook of Neurotoxicity*, 277-297. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-5836-4_81
- Davidson, C., Lazarus, C., Lee, T.H., & Ellinwood, E.H. (2004). Ondansetron, given during the acute cocaine withdrawal, attenuates oral cocaine self-administration. *European Journal of Pharmacology*, 503, 99-102. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299904010787>
- Davis, E.P., & Pfaff, D.(2014). Sexually dimorphic responses to early adversity: Implications for affective problems and autism spectrum disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 49, 11-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.06.014>.
- DePoy, L. M., & Gourley, S. L. (2015). Synaptic cytoskeletal plasticity in the prefrontal cortex following psychostimulant exposure. *Traffic*, 16(9), 919-940. <http://dx.doi.org/10.1111/tra.12295>
- Dow-Edwards, D., Iijima, M., Stephenson, S., Jackson, A., & Weedon, J. (2014). The effects of prenatal cocaine, post-weaning housing and sex on conditioned place preference in adolescent rats. *Psychopharmacology*, 231, 1543-55. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-013-3418-9>.
- Estelles, J., Rodríguez-Arias, M., Maldonado, C., Manizanedo, C., Aguilar, M. A., & Miñarro, J. (2006). Prenatal cocaine alters later responses to morphine in adult male mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30, 1073-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.04.014>
- Estelles, J., Rodríguez-Arias, M., Maldonado, C., Aguilar, M.A., & Miñarro, J. (2006b). Gestational exposure to cocaine alters cocaine reward. *Behavioural Pharmacology*, 17, 509-15. <http://dx.doi.org/10.1097/00008877-200609000-00017>
- Eyler, F.D., Warner, T.D., Behnke, M., Hou, W., Wobie, K., & Garvan, C.W. (2009). Executive functioning at ages 5 and 7 years in children with prenatal cocaine exposure. *Developmental Neuroscience*, 31, 121-136. <http://dx.doi.org/10.1159/000207500>.
- Gancarz, A.M. (2011). Sensory reinforcement as an animal model of sensation seeking: Strength of association to cocaine self-administration. (Dissertation), submitted to the Faculty of the Graduate School of the University at Buffalo. <http://gradworks.umi.com/3460752.pdf>.
- Glantz, MD., & Chambers, JC. (2006). Prenatal drug exposure effects on subsequent vulnerability to drug abuse. *Development and Psychopathology*, 18, 893-922. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17152406/>
- Glatt, S.J., Bolanos, C.A. Trksak, G.H., Crowder-Dupont, C., & Jackson, D. (2000). Prenatal cocaine exposure alters behavioral and neurochemical sensitization to amphetamine in adult rats. *Neuropharmacology*, 39, 599-610. [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00181-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00181-1)
- Goodwin, G.A., Moody, C. A., & Spear, L.P. (1993). Prenatal cocaine exposure increases the behavioral sensitivity of neonatal rat pups to ligands active at opiate receptors. *Neurotoxicology and Teratology*, 15, 425-431. [http://dx.doi.org/10.1016/0892-0362\(93\)90060-2](http://dx.doi.org/10.1016/0892-0362(93)90060-2)

- Grathwohl, C., Dadmarz, M., & Vogel, W.H. (2001). Oral self-administration of ethanol and cocaine in rats. *Pharmacology*, 63, 160-5. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1159/000056128>.
- Grewen, K., Burchinal, M., Vachet, C., Gouttard, S., Gilmore, J.H., Lin, W., Johns, J., Elam, M., & Gerig, G. (2014). Prenatal cocaine effects on brain structure in early infancy. *NeuroImage*, 101, 114-123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.070>.
- Haagen, K. (2014). Frontiers in the bioarchaeology of stress and disease: Cross-disciplinary perspectives from pathophysiology, human biology and epidemiology. *American Journal of Physical Anthropology*, 155, 294-308. <http://dx.doi.org/10.1002/ajpa.22574>
- Henry, J., Sloane, M., & Black-Pond, C. (2007). Neurobiology and Neurodevelopmental Impact of Childhood Traumatic Stress and Prenatal Alcohol Exposure. *Language, Speech & Hearing Services in Schools*, 38, 99-109. [http://dx.doi.org/10.1044/0161-1461\(2007/010\)](http://dx.doi.org/10.1044/0161-1461(2007/010))
- Heyser, C.J., Goodwin, G.A., Moody, C.A., & Spear, L.P. (1993). Prenatal cocaine exposure attenuates cocaine-induced odor preference in infant rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 42, 169-173. [http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057\(92\)90461-n](http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057(92)90461-n)
- Heyser, C.J., Rajachandran, L., Spear, N.E., & Spear, L.P. (1994). Responsiveness to cocaine challenge in adult rats following prenatal exposure to cocaine. *Psychopharmacology Berlin Journal*, 116, 45-55. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02244870>
- Hu, M., Crombag, H. S., Robinson, T. E., & Becker, J. B. (2004). Biological basis of sex differences in the propensity to self-administer cocaine. *Neuropsychopharmacology*, 29, 81-85. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300301>
- Hutchings, D. E., Fico, T.A., & Dow-Edwards, D.L. (1989). Prenatal cocaine: maternal toxicity, fetal effects and locomotor activity in rat offspring. *Neurotoxicology and Teratology*, 11, 65-69. [http://dx.doi.org/10.1016/0892-0362\(89\)90087-1](http://dx.doi.org/10.1016/0892-0362(89)90087-1)
- Keegan, J., Parva, M., Finnegan, M., Gerson, A., & Belden, M. (2010). Addiction in Pregnancy. *Journal of Addictive Diseases*, 29, 175-191. <http://dx.doi.org/10.1080/10550881003684723>.
- Kippin, T. E., Campbell, J. C., Ploense, K., Knight, C. P., & Bagley, J. (2015). Prenatal Stress and Adult Drug-Seeking Behavior: Interactions with Genes and Relation to Non-drug-Related Behavior. In *Perinatal Programming of Neurodevelopment* (pp. 75-100). New York: Springer. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-1372-5_5
- Kolb, B., & Gibb, R. (2015). Plasticity in the Prefrontal Cortex of Adult Rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 15. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2015.00015>
- Kunko, P. M., Wallace, M.J., & Robinson, S.E. (1996). Gestational cocaine and ethanol exposure alter spontaneous and cocaine-induced behavior in weanling rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 55, 559-564. [http://dx.doi.org/10.1016/s0091-3057\(96\)00283-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0091-3057(96)00283-3).
- Lambert, B.L., & Bauer, C.R. (2012). Developmental and behavioral consequences of prenatal cocaine exposure: a review. *Journal of Perinatology*, 32, 819-828. <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2012.90>.
- Laviola, G., Fiore, M., Loggi, G., & Alleva, E. (1994). Prenatal cocaine potentiates the effects of morphine in adult mice. *Neuropharmacology*, 33, 825-831. [http://dx.doi.org/10.1016/0028-3908\(94\)90122-8](http://dx.doi.org/10.1016/0028-3908(94)90122-8)
- Lester, B. M., Lin, H., Degarmo, D.S., Fisher, P. A., Lagasse, L.L., Levine, T.P., Shankaran, S., Bada, H.S., Bauer, C. R., Hammond, J. A., Whitaker, T. M., & Higgins, R. D. (2012). Neurobehavioral disinhibition predicts initiation of substance use in children with prenatal cocaine exposure. *Drug Alcohol Dependence*, 126, 80-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.04.014>.

- Lester, B.M., & Padbury, J.F. (2009). Third pathophysiology of prenatal cocaine exposure. *Developmental Neuroscience*, 31, 23-35. <http://dx.doi.org/10.1159/000207491>.
- Linares, T. J., Singer, L.T., Kirchner, H. L., Short, E. J., Min, M. Y., Hussey, P., & Minnes, S. (2006). Mental health outcomes of cocaine exposed children at 6 years of age. *Journal of Pediatric Psychology*, 31, 85-97. <http://dx.doi.org/10.1093/jpepsy/isy020>.
- Loredo-Abdala, A. Casas-Muñoz, A., Monroy-Llaguno, D.A. (2014). La cocaína: sus efectos en la mujer embarazada y en el producto de la gestación. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 57, 5-8. <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2014/un143b.pdf>
- Lucantonio, F., Stalnaker, T. A., Shaham, Y., Niv, Y., & Schoenbaum, G. (2012). The impact of orbitofrontal dysfunction on cocaine addiction. *Nature Neuroscience*, 15, 358-66. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3014>.
- Lynch, W. J., Arizzi, M. N., & Carroll, M. E. (2000). Effects of sex and the estrous cycle on regulation of intravenously self-administered cocaine in rats. *Psychopharmacology*, 152, 132-139. <http://dx.doi.org/10.1007/s002130000488>
- Lynch, W. J., Roth, M. E., Mickelberg, J. L., & Carroll, M. E. (2001). Role of estrogen in the acquisition of intravenously self-administered cocaine in female rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 68, 641-646. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00455-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00455-5)
- Lyon, M., & McClure, W.O. (1994). Investigations of fetal development models for prenatal drug exposure and schizophrenia. Prenatal d-amphetamine effects upon early and late juvenile behavior in the rat. *Psychopharmacology*, 116, 226-236. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02245066>
- Magri, R., Míguez, H., Parodi, V., Hutson, J., S., Menéndez, A., Koren, G., & Bustos, R. (2007). Consumo de alcohol y otras drogas en embarazadas. *Archives Pediatrics*, 78, 122-132. https://www.researchgate.net/publication/238510804_Consumo_de_alcohol_y_otras_drogas_en_embarazadas
- Malanga, C.J., & Kosofsky, B. E. (2003). Does drug abuse beget drug abuse? Behavioral analysis of addiction liability in animal models of prenatal drug exposure. *Developmental Brain Research*, 147, 47-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.devbrainres.2003.09.019>.
- Malanga, C.J., Pejchal, M., & Kosofsky, B.E. (2007). Prenatal exposure to cocaine alters the development of conditioned place-preference to cocaine in adult mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 87, 462-471. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2007.06.002>
- Malanga, C.J., Riday, T.T., Carlezon, W.A., & Kosofsky, B. (2008). Exposure to cocaine increases the rewarding potency of cocaine and selective dopaminergic agonists in adult mice. *Biological Psychiatry*, 63, 214-221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.014> PMID: PMC2173697.
- Malanga, C. J., Ren, J. Q., Guerriero, R. M., & Kosofsky, B. E. (2009). Augmentation of cocaine-sensitized dopamine release in the nucleus accumbens of adult mice following prenatal cocaine exposure. *Developmental neuroscience*, 31(1-2), 76-89. <https://www.karger.com/Article/Abstract/207496>
- Miller, D.B., & Seidler, F.J. (1994). Prenatal cocaine eliminates the sex-dependent differences in activation observed in adult rats after cocaine challenge. *Brain Research Bulletin*, 33, 179-182. [http://dx.doi.org/10.1016/0361-9230\(94\)90248-8](http://dx.doi.org/10.1016/0361-9230(94)90248-8)
- Minnes, S., Singer, L., Meeyoung, O.M., Miaoping, W., Lang, A., & Yoon, S. (2014). Effects of prenatal cocaine/polydrug exposure on substance use by age 15. *Drug and Alcohol Dependence*, 134, 201-210. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.09.031>

- Moisiadis, V.G., & Matthews, S.G. (2014). Glucocorticoids and fetal programming part 2: mechanisms. *Nature Reviews Endocrinology*, 10, 403-411. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2014.74>
- Morrow, C. E., Accornero, V. H., Xue, L., Manjunath, S., Culbertson, J. L., Anthony, J. C., & Bandstra, E. S. (2009). Estimated risk of developing selected DSM-IV disorders among 5-year-old children with prenatal cocaine exposure. *Journal of Child and Family Studies*, 18(3), 356-364. <http://dx.doi.org/10.1007/s10826-008-9238-6>.
- Mustaka, A., & Kamenetzky, G. (2006). Alcoholismo y ansiedad: modelos animales. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 6, 343-364. <http://www.ijpsy.com/volumen6/num3/148/alcoholismo-y-ansiedad-modelos-animales-ES.pdf>
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). (2009). NIDA info Facts: Crack and cocaine. National Institute of Drug Abuse. Washington D.C. June 2009. www.nida.nih.gov/infofacts/
- National Institute of Drug Abuse (NIDA). (2012). Drugfacts: high school and youth trends. www.nida.nih.gov/infofacts/
- NIH National Institutes of Health (2011). Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. [Consultado 2013 enero 28]. Disponible en: <http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>
- Peña-Oliver, Y. (2007). El enriquecimiento ambiental en ratas: efectos diferenciales en función del sexo. (Tesis doctoral. Universidad de Barcelona. Departamento de Biología Celular. España). Recuperada de <http://ddd.uab.cat/pub/tesis/2007/tdx-1031107-64745/ypo1de1.pdf>
- Peris, J., Coleman-Hardee, M., & Millard, W.J. (1992). Cocaine in utero enhances the behavioral response to cocaine in adult rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 42, 509-515. [http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057\(92\)90146-7](http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057(92)90146-7).
- Ren, J., Malanga, C. J., Tabit, E., & Kosofsky, B.E. (2004). Neuropathological consequences of prenatal cocaine exposure in the mouse. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 22, 309-320. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.05.003>
- República de Colombia-Ministerio de Salud. (1993). Resolución N° 008430/1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá: Ministerio de Salud. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
- Riley, E.P., & Foss, J.A. (1991). Exploratory behavior and locomotor activity: a failure to find effects in animals prenatally exposed to cocaine. *Neurotoxicology and Teratology*, 13, 553-558. [http://dx.doi.org/10.1016/0892-0362\(91\)90065-5](http://dx.doi.org/10.1016/0892-0362(91)90065-5).
- Richardson, G.A., Goldschmidt, L., Larkby, C., & Day, N.L. (2013). Effects of prenatal cocaine exposure on child behavior and growth at 10 years of age. *Neurotoxicology and Teratology*, 40, 1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2013.08.001>.
- Rocha, B.A. (2005). Acquisition of cocaine and heroin self-administration in rats developmentally exposed to lead (Doctoral dissertation, Texas A&M University). <http://oaktrust.library.tamu.edu/bitstream/handle/1969.1/2385/etd-tamu-2005A-PSYC-Rocha.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Rocha, B.A., Mead, N., & Kosofsky, E. (2002). Increased vulnerability to self-administer cocaine in mice prenatally exposed to cocaine. *Psychopharmacology*, 163, 221-229. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-002-1140-0>.

- Ross, E.J., Graham, D.L., Money, K.M., & Stanwood, G.D. (2015). Developmental consequences of fetal exposure to drugs: what we know and what we still must learn. *Neuropsychopharmacology*, 40, 61-87. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2014.147>
- Salas-Ramírez, K.Y., Frankfurt, M., Alexander, A., Luine, V.N., & Friedman, E. (2010). Prenatal cocaine exposure increases anxiety, impairs Cognitive function and increases dendritic spine density in adult rats: influence of sex. *Neuroscience*, 169, 1287-1295. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.067>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). (2013). Results from the (2012) National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings, NSDUH Series H-46, HHS Publication No.(SMA) 13-4795. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration. <http://store.samhsa.gov/home>.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). (2011). Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. NSDUH Series H-41, HHS Publication No. (SMA) 11-4658. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; <http://www.samhsa.gov/data/NSDUH/2k10NSDUH/2k10Results.htm>.
- Singer, L.T., Minnes, S., Short, E., Arendt, R., Farkas, K., Lewis, B., Klein, N., Russ, S., & Min, M. (2004). Cognitive Outcomes of Preschool Children with Prenatal Cocaine Exposure. *The JAMA Network*, 291, 2448-2456. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.20.2448>
- Sinha, R. (2008). Chronic stress, drug use and vulnerability to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141, 105-130. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1441.030>.
- Spanagel, R. (2003). Alcohol addiction research: from animal models to clinics. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17, 507-518. [http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6918\(03\)00031-3](http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6918(03)00031-3)
- Stromberg, M.F., Sengpiel, T., Mackler, S.A., Volpicelli, J.R., O'Brien, C.P., & Vogel, W.H. (2002). Effect of naltrexone on oral consumption of concurrently available ethanol and cocaine in the rat. *Alcohol*, 28,169-179. [http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0741-8329\(02\)00280-X](http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0741-8329(02)00280-X)
- Tammimäki, A., Forsberg, M.M., Karayiorgou, M., Gogos, J.A., & Männistö, P.T. (2008). Choice oral ethanol self-administration in catechol- o-methyltransferase gene-disrupted male mice. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 103, 297-304. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00267.x>.
- Tilakaratne, N., Cai, G., & Friedman, E. (2001). Attenuation of cocaine-induced genomic and functional responses in prenatal cocaine-exposed rabbits. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 69, 225-232. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00534-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00534-2)
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2005). Global Illicit Drug Trends. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2005.html>
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2014). World Drug Report. (United Nations publication, Sales No. E.14.XI.7). https://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf Mayo 8 de 2014
- Vorhees, C.V., Reed, T.M., Acuff-Smith, K.D., Schilling, M.A., Cappon, G.D., Fisher, J.E., & Pu, C. (1995). Long-term learning deficits and changes in unlearned behaviors following in utero exposure to multiple daily doses of cocaine during different exposure periods and materna plasma cocaine concentrations. *Neurotoxicology and Teratology*, 17, 253-264. [http://dx.doi.org/10.1016/0892-0362\(94\)00061-H](http://dx.doi.org/10.1016/0892-0362(94)00061-H)