



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

“Diferencias sexuales en la actividad motriz, atención y conducta impulsiva de ratas expuestas prenatalmente a alcohol.”

Tesis

que para obtener el grado de

**MAESTRO EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO
(ORIENTACIÓN NEUROCIENCIA)**

presenta

Paola Margarita Flores Ocampo

Comité tutorial

Dr. Jorge Juárez González (Director)

Dra. Julieta Ramos Loyo

Dr. Jacinto Bañuelos Pineda

Guadalajara, Jalisco

Junio del 2014

Las almas de los animales muertos
Charles Bukowski

*después del matadero
doblando la esquina, había
una cantina
donde me sentaba y veía caer el sol
a través de la ventana,
una ventana que daba a un lote
lleno de hierbas altas y secas.*

*nunca me daba un duchazo con los muchachos
en la fábrica
después de trabajar
así que olía a sudor y
sangre.
el olor a sudor disminuye después
de un rato
pero el olor a sangre empieza a fulminar
y ganar fuerza.*

*fumaba cigarrillos y tomaba cerveza
hasta que me sentía lo suficientemente bien
como para subirme al bus
con las almas de todos los animales muertos
que viajaban conmigo;
las cabezas volteaban discretamente
las mujeres se levantaban y se alejaban
de mí.*

*cuando bajaba del bus
sólo tenía que caminar una cuadra
y subir una escalera para llegar
a mi cuarto donde prendería la radio
y encendería un cigarro
y a nadie le importaba más nada
de mí.*

Agradecimientos

Quiero agradecer a mi papá por heredarme la herencia del estudio de mi abuela, además de aclarar todas mis dudas y brindarme cada oportunidad para mi desarrollo profesional. A mi mamá por su paciencia infinita y sus oídos para escuchar mis arrebatos tanto alegres como tristes. A mi Ruth, por ser la sal de mi vida y a Mitzi por ser la parte serena de esta hermandad, pese a que a veces demuestre lo contrario, siempre está ahí para escucharme y quererme. A Yolki y Dení, mis amigos más preciados de la niñez y a Eduardo por hacer posible esa bella familia y por su sentido del humor siempre tan atinado.

A mis muchachos, Beto, Chacho, Marco, Lalo, por todas las horas de aventura. A mis muchachas, María y Liz, por salvar todas las dificultades y por las grandes risas. A Patty y Mariana por compartir esos 2 años en el laboratorio y amenizarlos con tanto sarcasmo. A J.L, mi amigo eterno y compañero de aula desde primero de primaria, por todos los consejos, la compañía y el apoyo a lo largo de esos 2 años en particular y en todo tiempo en general.

Finalmente agradezco al Laboratorio de Farmacología y Conducta y al Doctor Jorge Juárez por dirigir este trabajo.

Índice

1. Resumen	6
2. Introducción	8
3. Antecedentes	10
3.1. Prevalencia del TDAH	10
3.2. Etiología del TDAH y sistema dopaminérgico	16
3.3. Sintomatología del TDAH	28
3.3.1. Atención	28
3.3.2. Impulsividad	32
3.3.3. Hiperactividad	33
3.3.4. Pruebas para evaluar atención, impulsividad e hiperactividad	34
3.4. Modelo Animal	37
3.4.1. Alcohol Prenatal	41
3.5. Diferencias Sexuales	45
3.5.1. Diferencias sexuales en el sistema dopaminérgico	45
3.5.2. Diferencias sexuales en atención e impulsividad	45
3.5.4. Diferenciase sexuales en actividad motriz	48
4. Planteamiento del Problema	50
4.1. Objetivo General	51
4.2. Objetivos Específicos	51
4.3. Hipótesis General	51
4.4. Hipótesis Específicas	51
5. Metodología	53
5.1. Sujetos	53
5.2. Tratamiento farmacológico prenatal	53
5.3. Aparatos y Pruebas	54
5.3.1. Campo abierto y actividad motriz	54
5.3.2. Puente de transición e impulsividad motora	55
5.4 Variables	57
6. Diseño Experimental	58

7. Análisis Estadístico	59
8. Aspectos éticos	59
9. Resultados	60
9.1 Atención-Impulsividad	60
9.2 Actividad Motriz	70
10. Discusión	74
11. Conclusiones	84
12. Referencias	85
13. Anexos	97

Resumen

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se caracteriza por la presencia de las conductas de inatención, impulsividad y actividad motriz incrementada y se diagnostica con mayor frecuencia en varones durante la niñez. Esta diferencia sexual en el diagnóstico, ha impulsado el objetivo del presente trabajo: estudiar las posibles diferencias sexuales en las conductas de impulsividad, atención y actividad motriz en sujetos prepúberes sin y con exposición prenatal a alcohol, tratamiento que produce alteración en la actividad eléctrica espontánea de la neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, sistema de neurotransmisión implicado en la etiología del TDAH. Los resultados muestran que el tratamiento prenatal no tuvo efecto sobre la actividad motriz de los sujetos, pero sí lo tuvo el sexo, las hembras, sin importar el tratamiento farmacológico, tuvieron mayor actividad motriz al ser evaluadas en Campo Abierto del día 41 al 43 de EPN. Así mismo, las hembras, sin importar el tratamiento prenatal, tuvieron mayor número total de omisiones, en una prueba de discriminación auditiva para emitir una respuesta motriz, sin que ello afectara su desempeño en la prueba. Por otra parte, el efecto del tratamiento prenatal se observó en la conducta de impulsividad; los sujetos expuestos al alcohol prenatal fueron más impulsivos que los sujetos sin este tratamiento. Se concluye que el tratamiento prenatal de alcohol en interacción con el sexo no afectó las conductas de impulsividad, atención e hiperactividad en sujetos menores de 43 días de EPN, pero sí se observa el efecto del tratamiento prenatal sobre la conducta de impulsividad y el efecto del sexo sobre la atención y la actividad motriz.

Abstract

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is characterized by the presence of inattention, impulsivity and increased motor activity behaviors, and it is diagnosed more often in boys during childhood. On this basis, the present work studied the possible sex differences in the behaviors of impulsivity, attention and motor activity in prepubertal rats with and without prenatal exposure to alcohol; treatment that produces alterations in spontaneous electrical activity of dopaminergic neurons of the ventral tegmental area, neurotransmission system implicated in the etiology of ADHD. Results showed that prenatal treatment did not affect the motor activity of animals, but gender did; females, regardless of prenatal treatment, had higher motor activity when evaluated in the Open Field test from Day 41 to 43 of postnatal-age (PNA). Likewise, gender affected the total number of omissions in a test of auditory discrimination to issue a motor response, i.e., females, regardless of prenatal treatment, had more number of omissions, without affecting their task performance. On the other hand, the effect of prenatal treatment was observed in the behavior of impulsivity; subjects exposed to prenatal alcohol were more impulsive than subjects without this treatment. It is concluded that the prenatal alcohol treatment in interaction with sex did not affect the behaviors of impulsivity, attention and hyperactivity in rats younger than 43 days of PNA, but alcohol prenatal treatment increased impulsivity and gender seems to play an important role in attention and motor activity.

Introducción

El presente trabajo tiene como antecedente al trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), caracterizado por las conductas de inatención, hiperactividad e impulsividad. Sin embargo; ¿estas conductas se presentan con la misma frecuencia e intensidad en niños y niñas? ¿en niños, jóvenes y adultos? En el primer apartado de este documento: Prevalencia del TDAH, se hace una revisión de varios artículos de investigación y revisión que responden a las siguientes preguntas: ¿quiénes son mayormente diagnosticados con TDAH, niños o niñas?, ¿hay diferencias sexuales en la sintomatología? y ¿a qué edad se produce el mayor número de diagnósticos? La investigación realizada revela que además de las conductas particulares que caracterizan al TDAH, este trastorno se ha definido como un trastorno del desarrollo porque su diagnóstico se realiza comúnmente durante la niñez y es también en esta etapa de la vida, donde la prevalencia del mismo es mayor. Así mismo, en este apartado se describen reportes sobre la mayor prevalencia del TDAH en varones, sin importar el subtipo diagnosticado (inatento e impulsivo-hiperactivo) ni el tipo de muestra utilizada (clínicas y comunitarias) (APA, 2008). Aunado a esta diferencia sexual en la prevalencia, se refieren estudios que mencionan diferencias entre los síntomas de niños y niñas diagnosticados con TDAH, siendo el de los primeros más disruptivos y evidentes y los de las segundas menos notorios.

En el segundo apartado se describen las evidencias acumuladas hasta ahora sobre la etiología del TDAH, las cuales están relacionadas con: a) la alteración de genes relacionados con el transportador dopaminérgico (DAT), b) el fármaco más utilizado (metilfenidato) que, se conoce, influye sobre las características electrofisiológicas y neuroquímicas de las neuronas dopaminérgicas c) estudios de neuroimagen que revelan alteraciones anatomo-funcionales de las vías dopaminérgicas.

El tercer apartado del documento se ocupa de describir con mayor detalle las conductas de atención, impulsividad y actividad motriz. Se revisan definiciones de cada conducta y se describen brevemente las pruebas más utilizadas para evaluarlas tanto en humanos como en animales, particularmente en roedores.

Se sabe que los síntomas del TDAH no son exclusivos de pacientes diagnosticados con este trastorno, sino que también se han observado en niños de madres alcohólicas, con

base en lo cual se ha desarrollado un método para producir daño en el sistema dopaminérgico por medio de la administración de alcohol prenatal en animales y se han observado cambios neurofisiológicos y conductuales en la descendencia de estos sujetos. Este modelo y otros modelos animales para el estudio del TDAH son descritos en el cuarto apartado del documento; sin embargo, el mayor énfasis se hace sobre los resultados de los modelos de alcohol prenatal, debido a que este es el modelo con el que se trabajó en este proyecto de investigación.

El último apartado del marco teórico está dedicado a las diferencias sexuales tanto en sistema dopaminérgico como en las conductas de interés, tanto en humanos como en animales.

Con base en lo anterior, los objetivos de la presente investigación están orientados a integrar los aspectos neurofisiológico y conductual que están asociados al trastorno del TDAH y al mismo tiempo estudiar las posibles diferencias sexuales en la manifestación de estas conductas en un modelo animal expuesto al alcohol en la etapa prenatal. Para probar si este modelo animal cumple con validez de confrontación, en el laboratorio se diseñó una prueba que permite la evaluación de la atención e impulsividad en sujetos prepúberes, misma que se describe en el apartado metodológico.

Finalmente se describen los principales hallazgos de este trabajo, los cuales versan sobre el efecto diferencial del sexo y del tratamiento prenatal sobre las conductas estudiadas.

Se espera que las investigaciones dedicadas a estos fenómenos contribuyan al campo de estudio aportando información sobre el dimorfismo sexual cerebral y de conducta, y los mecanismos neurofisiológicos subyacentes a alteraciones del comportamiento asociadas a diferentes trastornos como el TDAH, desde un punto de vista teleológico de un posible diagnóstico y tratamiento diferencial en niños y niñas.

Este trabajo no agota de ninguna manera cualquiera de las incógnitas por resolver, pero pretende aportar información para la comprensión de este trastorno en cuanto a las diferencias sexuales que lo caracterizan y que, sin embargo, no han sido suficientemente estudiadas a ninguna edad

Antecedentes

3.1. Prevalencia del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad, TDAH se ha definido como un trastorno neurobiológico cuyo diagnóstico se realiza comúnmente durante la niñez y se basa en 3 manifestaciones conductuales: inatención, hiperactividad e impulsividad. De acuerdo con el DSM IV (APA, 2008), el diagnóstico para cada síntoma se basa en una serie de criterios expuestos en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios del DSM IV para TDAH

Criterios de Déficit de Atención	Criterios de Hiperactividad	Criterios de Impulsividad
A menudo: 1. No presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades. 2. Tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas. 3. Parece no escuchar cuando se le habla directamente. 4. No sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el lugar de trabajo. 5. Tiene dificultad para organizar tareas y actividades. 6. Evita, le disgustan las tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido. 7. Extravía objetos necesarios para tareas o actividades. 8. Se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes. 9. Es descuidado en las actividades diarias.	A menudo: 1. Mueve en exceso manos y pies o se remueve en su asiento. 2. Abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado. 3. Corre o salta excesivamente en situaciones en las que es inapropiado hacerlo. 4. Tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio. 5. Está en marcha o parece que tenga un motor. 6. Habla excesivamente.	A menudo: 1. Precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas. 2. Tiene dificultades para guardar su turno. 3. Interrumpe o estorba a otros

Además los síntomas deben haber estado presentes al menos durante 6 meses al momento del diagnóstico y ser recurrentes en mínimo 2 ambientes en los que el paciente se desenvuelva, normalmente se consideran la escuela y la casa. Los síntomas deben mostrarse con una severidad tal que se produzca un impedimento funcional a nivel académico, social u ocupacional. El inicio de la vida escolar, donde el niño se enfrenta con demandas significativas de atención y autocontrol suele ser el momento en que los síntomas se evidencian y con mayor frecuencia se diagnostica el trastorno; sin embargo, los síntomas varían de individuo a individuo, según el género y la edad, por lo que el criterio de la edad (7 años) del diagnóstico deben ser considerado con cautela (Solanto et al., 2001).

Con respecto a la prevalencia, el DSM-IV reporta que cerca del 3 al 5 % de los niños en edad escolar de la población mundial sufre el trastorno. Sin embargo, no afecta por igual a varones que a mujeres, en muestras clínicas (o referidas) se estima una prevalencia de 9:1 a 6:1 y en muestras comunitarias (o no referidas) 5:3 (Gaub y Carlson, 1997). Las primeras son muestras tomadas de referencias hospitalarias y las segundas, son detectadas por los investigadores al momento del estudio y que pueden o no estar diagnosticadas.

Ramtekkar et al. (2010) reportan una incidencia global de 2 a 1 (hombre:mujer) en una muestra no referida. Esta diferencia también se observa por edad y subtipo del trastorno. Es decir, no importando la edad (niñez, 7-13; adolescencia 13-17; o adultez 18-29) ni el subtipo (inatento, hiperactivo-impulsivo o combinado), el número de hombres afectados es mayor que el número de las mujeres afectadas. Con respecto a la edad y el subtipo, se encontró que en la niñez la mayor prevalencia del trastorno se observa en el subtipo inatento, siendo semejante el porcentaje de diagnóstico para ambos sexos, el segundo subtipo más común es el combinado, siendo los varones quienes se diagnostican con mayor frecuencia con este subtipo y el tercer subtipo más frecuente es el hiperactivo-impulsivo, con porcentajes semejantes entre hombres y mujeres (ver tabla 2). En la adolescencia y la adultez la mayor prevalencia del trastorno es para el subtipo hiperactivo-impulsivo con porcentajes semejantes entre los sexos, el segundo subtipo más diagnosticado a esta edad es el combinado, donde hay más varones afectados, finalmente el subtipo inatento es el menos diagnosticado. La edad con mayor prevalencia de síntomas de TDAH es la niñez, seguida de la adolescencia y la adultez. Es importante notar que las

características cualitativas el TDAH cambian según la edad, pero este factor no influye sobre la prevalencia de acuerdo al género.

En otra investigación enfocada en determinar la prevalencia y subtipo más común, por género y edad en una muestra no referida, Graetz et al. (2004), reporta resultados similares a los descritos anteriormente. La prevalencia es el doble en varones para todos los subtipos del trastorno y el subtipo con mayor prevalencia para ambos sexos es el predominantemente inatento. Con respecto al género, solamente se encontraron diferencias entre el subtipo en relación a la comorbilidad con otros trastornos. Las niñas con TDAH presentaban mayores quejas somáticas versus los niños con TDAH, mientras que los niños tenían mayores dificultades sociales y académicas que las niñas. Del mismo modo, tanto niñas como niños TDAH tuvieron diagnósticos mayores de comorbilidad con otros desórdenes (desorden de conducta y depresión) que niños y niñas sin TDAH, siendo los niños con TDAH el grupo con mayor comorbilidad para estos trastornos en comparación con las niñas TDAH, a excepción de las niñas de subtipo inatento quienes comparadas con niños del mismo subtipo, eran mayormente diagnosticadas con depresión. En esta misma investigación se encontró que la prevalencia de desorden de conducta y depresión era mayor en niños que en niñas sin TDAH.

Biederman et al., (2005) no encontró diferencias sexuales significativas en los síntomas, la comorbilidad o respuesta al tratamiento en un grupo de pacientes con TDAH provenientes de una muestra no referida; sin embargo, sí se encontraron diferencias en cuanto a la comorbilidad con otros trastornos entre sujetos sanos y pacientes con TDAH, sin considerar el sexo como factor, siendo los últimos los que con mayor frecuencia eran diagnosticados con desorden de conducta, desorden de ansiedad y desórdenes de estado de ánimo. Sin embargo; en un estudio previo, este mismo grupo de investigadores (Biedermann et al., 2002) sí encontraron diferencias sexuales significativas en una muestra referida de pacientes diagnosticados con TDAH, los niños presentaban mayor comorbilidad con desorden de conducta y depresión en comparación con las niñas, además manifestaron peor funcionamiento psicosocial y mayores problemas de lectura y aprendizaje que las niñas. Las niñas con TDAH en comparación con los niños con TDAH eran más diagnosticadas con desorden de pánico y obtuvieron un puntaje menor que los niños en escala de inteligencia y diseño de bloques y aritmética.

Levy et al. (2005) en un estudio con una muestra no referida encontró mayor comorbilidad con desorden de conducta y desorden oposicional desafiante en los niños con TDAH en comparación con las niñas con TDAH mientras que estas últimas tenían mayor comorbilidad con desorden de ansiedad por separación en comparación con los niños.

Sharp et al. (1999) en una investigación sobre diferencias sexuales en la sintomatología de un grupo de pacientes diagnosticados con TDAH subtipo combinado, encontró diferencias sexuales en la predominancia de los síntomas según la escala con la que estos se midieron: de acuerdo con los padres, los niños manifestaron mayores síntomas de hiperactividad en comparación con las niñas mientras que de acuerdo con los profesores, las niñas manifestaron más síntomas de inatención que los niños.

En un meta-análisis con niños y niñas con TDAH, Hasson y Goldenring(2012) reportan que los niños eran más impulsivos en tareas de desempeño continuo (CPT, por sus siglas en inglés) mientras que estas diferencias no existieron en los parámetros atentos.

Con base en las investigaciones revisadas con respecto a la prevalencia del TDAH por género (Ver Cuadro 2) se pueden observar tres hechos constantes:

- a) La prevalencia siempre es mayor para el sexo masculino sin importar la edad o el subtipo.
- b) La niñez es la edad de mayor manifestación de síntomas para niños y niñas.
- c) Las diferencias sexuales encontradas están asociadas al tipo de muestra utilizada y a la comorbilidad.

De lo anterior, es factible hacer las siguientes preguntas: ¿por qué el TDAH afecta más a varones que a mujeres? ¿por qué se diagnostica con mayor frecuencia en la infancia? ¿a qué se deben las diferencias sexuales reportadas?

Se sabe que el TDAH es un desorden crónico, caracterizado por niveles de inatención, hiperactividad e impulsividad inapropiados durante el desarrollo y con diferencias sexuales en la prevalencia, que además produce una afectación en la calidad de vida de quienes lo padecen cuando no son bien atendidos. Las investigaciones en humanos han aportado datos para el conocimiento de las bases neuroanatómicas y funcionales de tales síntomas, además de su etiología genética y heredable y otros factores de riesgo que han revelado la implicación del sistema dopaminérgico en la etiología de los síntomas

característicos del TDAH, en el siguiente apartado se describirán brevemente, las características neuroanatómicas y funcionales de las vías que conforman este sistema de neurotransmisión y cómo estos aspectos se han relacionado con los síntomas del TDAH.

Tabla 2. Investigaciones enfocadas en la prevalencia del TDAH por género y subtipo.

Autores	Tipo de muestra	Edad de los participantes	n Niños TDAH	n Niñas TDAH	Subtipo predominante	Comorbilidad
Gaub y Carlson, 1997.	Meta-análisis	Menores de 13 años	---	---	---	<i>Muestra referida:</i> niñas mayor inatención que en niños. <i>Muestra no referida:</i> niños más inatentos, con más conductas internalizantes, mayor agresión a pares y mayor disgusto por parte de pares.
Sharp et al., 1999	No referida		56	42	Único estudiado: combinado	Hiperactividad (Escala de profesores): niños TDAH > niñas TDAH Inatención (Escala de padres): niñas TDAH > niños TDAH
Biederman et al., 2002	Referida	6-17 años	140	14	1° Combinado 2° Inatento 3° Hiperactivo-Impulsivo	-DC: niños TDAH > niñas TDAH. -Depresión: niños TDAH > niñas TDAH. -Lectura y problemas de aprendizaje: niños TDAH peor que niñas TDAH -Funcionamiento psicosocial: niños TDAH peor que niñas TDAH -Desorden de pánicos: niñas TDAH > niños TDAH -C.I: niñas TDAH < niños TDAH -Puntaje diseño bloques/ aritmética: niñas TDAH < niños TDAH.
Biederman et al., 2005	No referida	6-17 años	73	25	1° Combinado (58% niñas, 61% niños) 2° Inatento (25% niñas, 27% niños) 3° Hiperactivo-Impulsivo (13% niñas, 9% niños)	Sujetos TDAH > Sujetos sin TDAH: Desorden de Conducta Desorden de Estado de Ánimo Desorden de ansiedad Otros.
Levy et al., 2004	No referida	4-18 años	408	175	1° Inatento (53.14% niñas, 52.94% niños) 2° Combinado (25.14% niñas, 16.17% niños) 3° Hiperactivo-Impulsivo (21.71% niñas, 16.17% niños)	-DOD, CD, DAG: niños TDAH > niñas TDAH -DAS: niñas TDAH > niños TDAH
Graetz et al., 2005	No referida	6-13 años	225	99	1° Inatento (52.52% niñas, 48% niños) 2° Combinado (26.26% niñas, 33.77% niños) 3° Hiperactivo-Impulsivo (21.21% niñas, 18.22% niños)	-Quejas somáticas: niñas TDAH > niños TDAH -Funcionamiento escolar: niños TDAH peor que niñas TDAH -Dificultades sociales, Funcionamiento escolar, Impacto emocional en padres: niños C y H-I pero que niñas C y H-I, niños IN= o peor niñas IN
Ramtekkar et al., 2010	No referida	7-13 años	217	99	1° Inatento (64.64% niñas, 61.29% niños) 2° Combinado (19.19% niñas, 22.58% niños) 3° Hiperactivo-Impulsivo (16.16% niñas, 16.12% niños)	---

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, C: Combinado H-I: Hiperactivo-Impulsivo IN: inatento, DC: Desorden de Conducta, DOD: Desorden Oposicional Desafiante, DAS: Desorden de Ansiedad por Separación, DAG: Desorden de Ansiedad Generalizado.

3.2. Etiología del TDAH y sistema dopaminérgico

La implicación del sistema dopaminérgico como parte de la etiología del trastorno radica en las observaciones conductuales y en el tratamiento del TDAH, así como su estudio en modelos animales, lo que en conjunto ha revelado la participación de circuitos neurales en los que la dopamina, en cooperación con otros neurotransmisores, interviene como sustrato de las conductas alteradas.

La alteración del sistema dopaminérgico se ha relacionado con diversos trastornos, tales como Parkinson, corea de Huntington así como con el abuso de drogas y también con el TDAH. De acuerdo con van der Kooij y Glennon (2007), y Tripp y Wickens (2009) existen 3 grandes grupos de evidencia por los que la dopamina se ha asociado con la etiología del TDAH:

1. El tratamiento se basa en psicoestimulantes que actúan sobre las neuronas dopaminérgicas. Para describir brevemente el efecto del fármaco sobre la actividad dopaminérgica es necesario introducir algunos conceptos básicos que facilitarán el entendimiento del mecanismo de acción de este medicamento. Primero, las neuronas dopaminérgicas poseen características electrofisiológicas en las que el efecto del metilfenidato (MP) se refleja, las cuales se manifiestan en 2 tipos de patrones de disparo (Goto et al., 2007):

-Tónico: patrón de disparo lento que implica la actividad espontánea basal de la neurona, a la que subyacen propiedades de la membrana que permiten el flujo de corriente eléctrica durante la hiperpolarización generando un patrón de actividad eléctrica tipo marcapasos (corriente I_h), “las células con actividad de marcapasos se caracterizan por poseer actividad espontánea y generar de forma repetida potenciales de acción a una frecuencia constante controlada”(Guerra y Cinca, 2007), entre éstas células se encuentran las dopaminérgicas. El disparo tónico subyace al nivel tónico basal extracelular y extrasináptico de DA. En conjunto, el nivel tónico de DA extracelular depende de la cantidad de neuronas con actividad espontánea tónica. Es importante mencionar que se ha reportado que el alcohol afecta este tipo de actividad electrofisiológica de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (Wang et al., 2006), por lo que este punto se

retomará con mayor detalle en el apartado que describe el método de administración de alcohol prenatal utilizado en este trabajo.

-Fásico: patrón rápido y transitorio, que en contraste con el disparo tónico y su dependencia de aferencias inhibitorias gabérgicas, es dependiente de aferencias excitatorias glutamatérgicas provenientes de corteza prefrontal e hipocampo principalmente. Este patrón de disparo es de gran amplitud y conlleva la liberación transitoria de DA en el espacio intersináptico, así, la DA se une a sus receptores o es sometida rápidamente a recaptura, por lo que el neurotransmisor liberado de este modo, no suele abandonar el espacio intersináptico (Goto et al., 2007).

Con estas bases establecidas, ahora se describirá el mecanismo de acción del metilfenidato (MP) en condiciones normales. El MP actúa principalmente bloqueando el transportador dopaminérgico (DAT) y en menor medida el noradrenérgico (NET), lo anterior produce un efecto bifásico con respecto a los niveles de DA en el espacio intersináptico en el estriado: primero, al bloquear el DAT, disminuye la recaptura e interiorización del neurotransmisor a la célula, por lo que el nivel de DA extracelular acumulado en el espacio intersináptico aumenta. Segundo, el incremento de DA en el espacio intersináptico, causado por el bloqueo del mecanismo de recaptura, facilita estimulación tanto de receptores post-sinápticos como de auto-receptores. Las funciones de los auto-receptores son modular la síntesis y liberación de DA (auto-receptores ubicados en la terminal presináptica) y modular el flujo del impulso eléctrico que provocará la liberación del neurotransmisor (auto-receptores somatodendríticos), (Shatzberg y Nemeroff, 2004), por lo que al ser estimulados por la DA provoca la disminución de la síntesis y liberación fásica de la DA, disminuyendo los niveles de DA en el espacio intersináptico (Grace, 2001). En resumen, los niveles tónicos de DA modulan la liberación fásica de la misma; si el nivel tónico aumenta con respecto a su nivel basal, por acción del MP, la dopamina excedente iniciará un feedback inhibitorio que se verá reflejado en la reducción de los niveles del neurotransmisor en el espacio intersináptico, causado por la acción moduladora de los auto-receptores.

De acuerdo con el modelo de acción del MP de Grace (2001) en el caso del TDAH, el nivel tónico de DA es menor con respecto a los niveles normales y en consecuencia la liberación fásica de DA está incrementada, por lo que la administración del fármaco

aumentará el nivel tónico y disminuirá el fásico, manteniendo ambos cerca del nivel normal.

El sistema dopaminérgico implica conexiones meso-límbico-corticales recíprocas, por lo que la alteración funcional en cualquiera de los elementos que componen este circuito resultarán en conductas alteradas; de acuerdo con Grace (2001) si en el TDAH hay un funcionamiento frontal disminuido, esto se traduciría en una regulación excitatoria deficiente hacia el estriado, lo que coincidiría con la respuesta fásica incrementada anteriormente descrita; si aunado a esto, se observa una deficiencia en la modulación tónica de aferencias gabaérgicas propias del estriado, esto explicaría el decremento del nivel tónico DA en pacientes con TDAH (Grace, 2001). Estos fenómenos descritos a nivel celular, pueden ser la base de las conductas de hiperactividad e impulsividad características del trastorno.

2. Otra razón por la que se ha asociado el TDAH al sistema dopaminérgico radica en su carácter heredable y en la identificación de alteraciones genéticas asociadas a los síntomas, las que se traducen en variaciones en los genes que se expresan para transportadores de dopamina (DAT) y para receptores dopaminérgicos (Solanto, 2001)

3. Es necesario describir brevemente la arquitectura del sistema dopaminérgico para referir el tercer grupo de evidencias que asocia al TDAH con el sistema dopaminérgico.

La dopamina es un neurotransmisor catecolaminérgico que se sintetiza principalmente en neuronas agrupadas en el área tegmental ventral, la sustancia negra y el núcleo retrorubral (Di Chiara, 2002); estructuras que indirectamente se conectan con los ganglios basales (ver figura 1), conjunto de núcleos por los que atraviesan las vías dopaminérgicas implicadas en este trastorno. A continuación se describe la neuroanatomía y neuroquímica básica de los ganglios basales.

Ganglios basales

Los ganglios basales están conformados por: globo pálido (parte interna y externa), putamen, núcleo caudado, núcleo accumbens (core y shell), tubérculo olfatorio, sustancia innominada; estos núcleos y estructuras adoptan diferentes nombres según el modo en que se agrupen. Tales agrupaciones se describen gráficamente en la figura 1.

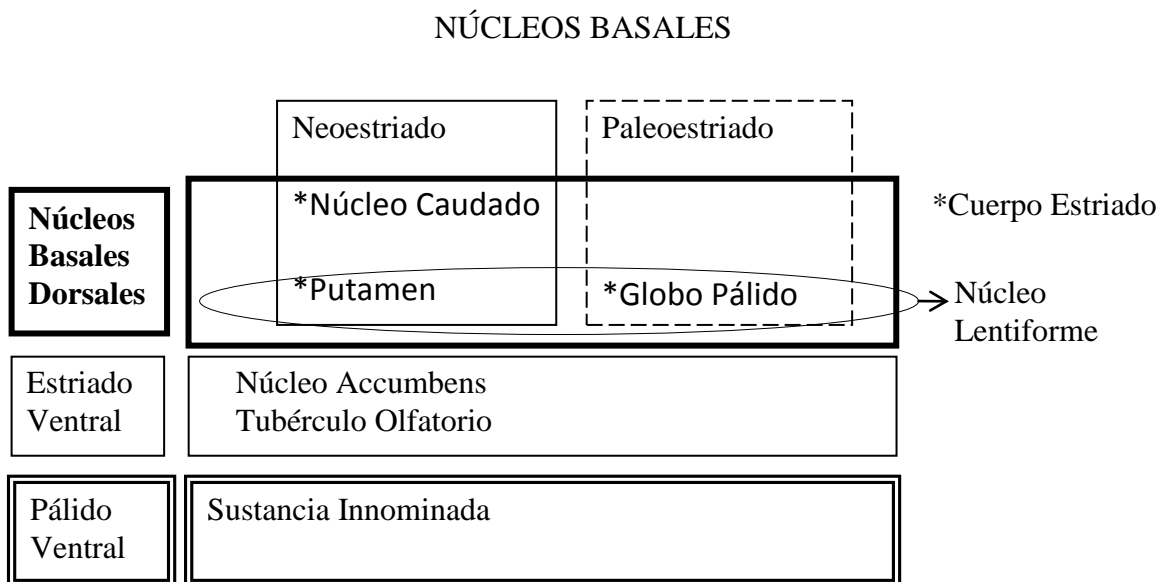


Figura 1. Tomada de Haines (2003).

De todas las agrupaciones de los ganglios basales el cuerpo estriado (compuesto por el núcleo caudado y el putamen) es la mayor división y representa la mayor entrada de los ganglios basales: integra aferencias glutamatérgicas provenientes de tálamo y corteza principalmente.

Las neuronas típicas del cuerpo estriado son neuronas medianas espinosas (NME) gabaérgicas de proyección, (Doig et al., 2010) e interneuronas no espinosas que además de sintetizar GABA sintetizan DA entre otros neuropéptidos. Las NME del estriado se dividen en 2 grupos: matriz o extra-estriosomas y estriosomas (Cuadro 3) y se diferencian entre sí por el tipo de receptor dopaminérgico que cada agrupación expresa con mayor frecuencia (D1 o D2), la densidad de receptores opioides μ , los niveles de acetilcolina (Ach) (Feldman, 1997) y las aferencias y proyecciones que cada grupo tiene esencialmente; por lo

que estos grupos de NME dan origen a 2 vías de conexión entre el estriado y los núcleos efectores de los ganglios basales (segmento interno del globo pálido y la sustancia negra reticulada): una vía directa y otra indirecta. Todos los núcleos de los ganglios basales son inhibitorios y utilizan GABA como neurotransmisor (DeLong, 2000).

Tabla 3. División neurofisiológica del Cuerpo Estriado. Feldman, 1997; Afifi y Bergman, 2005; Crittenden y Graybiel, 2011.

	Estriosomas	Matriz
Receptor	D1	D2
Densidad receptores μ	Mayor	Menor
Nivel de Ach	Menor	Mayor
Aferencia Principal	Corteza Frontal Medial Corteza Límbica	Corteza Sensoriomotora Corteza de Asociación
Eferencia Principal	Sustancia Negra Compacta	Globo Pálido Interno Sustancia Negra Reticulada

Las aferencias y eferencias de los ganglios basales conforman 5 asas o circuitos principales que comprenden los 2 tipos de comunicación entre el estriado y los núcleos efectores (por medio de la vía directa o indirecta): a) asa motora, b) asa oculomotora, c) asa de la corteza prefrontal dorsolateral, d) asa de la corteza prefrontal orbitofrontal lateral, e) asa límbica (Afifi y Bergman, 2006).

Al tener múltiples conexiones con corteza cerebral como con estructuras subcorticales, las funciones de los ganglios basales son muy diversas; se les ha adjudicado un rol en la ejecución automática de un plan motor aprendido: una vez adquirida una destreza motora el papel de la corteza disminuye y la ejecución automática de la habilidad depende de los ganglios basales. También se ha asociado a los ganglios basales un rol en el control de la información sensorial necesaria para la ejecución motora, en la cual se ha involucrado a la dopamina como el neurotransmisor de mayor influencia, así como con funciones cognitivas y de motivación ligadas al movimiento, tales como la memoria y la recompensa relacionadas con el inicio o modificación de programas motores (Afifi y Bergman, 2005). Estas asas contienen al conjunto de circuitos de neurotransmisión dopaminérgica que se clasifica en 4 grandes vías (van der Kooij y Glennon, 2006):

1. Vía nigroestriada: con proyecciones de la sustancia nigra pars compacta (SNc) al núcleo estriado. En general, las regiones dorsolaterales del estriado (caudado y putamen) son inervadas por regiones ventrolaterales de la sustancia negra; mientras que las regiones ventrolaterales del estriado (núcleo accumbens), el globo pálido y la corteza cerebral son inervadas por las áreas dorsales del área tegmental ventral (Taylor y Jentsch, 2001). El circuito motor de los ganglios basales concierne esta vía DA (nigroestriada) se ha descrito que promueve el movimiento por medio de la activación de las vías directa e indirecta. La DA proveniente de SNc tendrá diferentes efectos según el receptor al que se acople en el cuerpo estriado y la vía de acción que éste conforme (Figura 2).

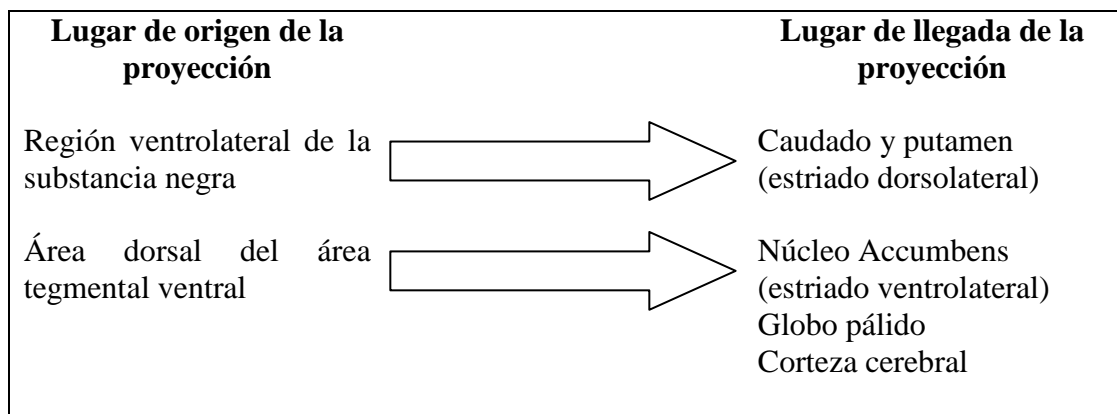


Figura 2. Conexiones de la vía nigroestriada

Brevemente, la *vía directa* es activada por una señal excitadora fásica del putamen (parte del cuerpo estriado) con proyección al segmento interno del globo pálido, lo que genera una supresión breve (debido a la proyección gabaérgica inhibitoria del putamen), de la actividad de neuronas tónicamente activas de este segmento que juegan un rol inhibitorio sobre los núcleos eferentes; por lo que su inactivación resulta en la desinhibición de neuronas tálamicas con proyecciones excitatorias a corteza y en la facilitación del movimiento (DeLong, 2000). A continuación se numera, de modo muy general, la secuencia de hechos que posibilitan la *vía directa*:

1. Señal excitadora a putamen.
2. Putamen envía señales gabaérgicas inhibitorias al segmento interno del globo pálido.
3. El globo pálido interno al estar inhibido por las señales del putamen, deja de enviar señales gabaérgicas inhibitorias a núcleos talámicos.
4. Núcleos talámicos al no estar inhibidos envían señales glutamatérgica excitatoria a corteza motora y facilitan movimiento.

Por el contrario, la activación fásica de la *vía indirecta* del putamen (parte del cuerpo estriado) con proyección al segmento externo del globo pálido y otros núcleos efectores intermediarios en conexión con tálamo, aumenta transitoriamente la inhibición de éste último, lo que resulta en la inhibición de las proyecciones de éste a corteza y en la inhibición del movimiento (DeLong, 2000). A continuación se numera, de modo muy general, la secuencia de hechos que posibilitan la *vía indirecta*:

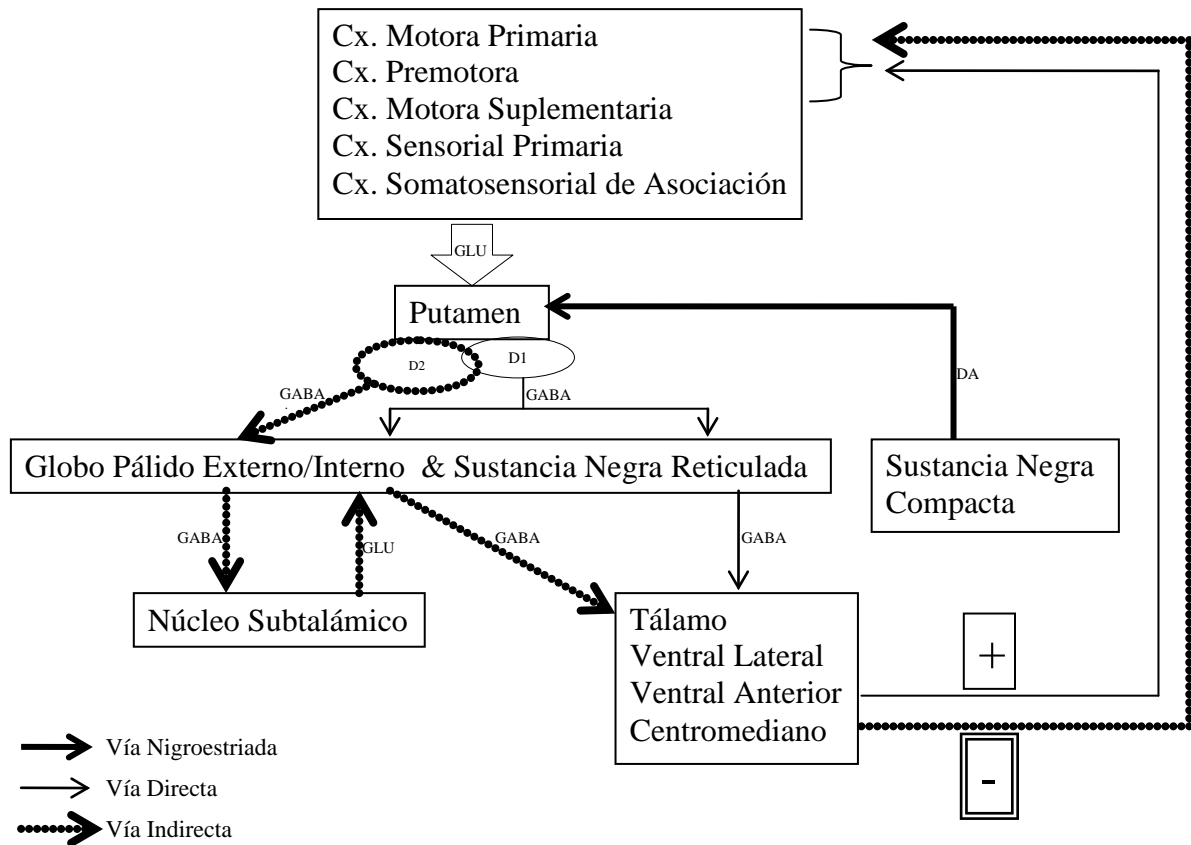
1. Señal excitatoria a putamen.
2. Putamen envía señales gabaérgicas inhibitorias al segmento externo del globo pálido.
3. Pálido externo, al estar inhibido por las señales del putamen, deja de enviar señales gabaérgicas inhibitorias a núcleo subtalámico.
4. Núcleo subtalámico, al no estar inhibido por globo pálido externo, envía señales glutamatérgicas excitatorias a globo pálido interno.

5. Globo pálido interno, al estar excitado por núcleo subtalámico, envía señales inhibitorias a núcleos talámicos.

6. Al estar inhibidos, los núcleos talámicos no envían señales excitatorias a corteza y se inhibe el movimiento.

El cuerpo estriado recibe aferencias excitatorias de corteza, e inhibitorias o excitatorias de sustancia negra compacta (SNc), por lo que la dopamina actúa como modulador del movimiento en el asa motora, ya que la alteración en los niveles del neurotransmisor resultará en impedimentos motores. Por ejemplo; se ha descrito que en la enfermedad de Parkinson la disminución de transmisión dopaminérgica de SNc hacia el Cuerpo Estriado produce hiperactividad de la vía indirecta e hipoactividad de la vía directa, produciendo incremento en la actividad del segmento interno del globo pálido, lo que genera inhibición de las proyecciones tálamo-corticales y las características hipocinéticas de la enfermedad (rigidez, lentitud de movimiento voluntario, temblores) (DeLong, 2000). Con base en este ejemplo, se puede vislumbrar cómo participa la dopamina en los síntomas que caracterizan al TDAH; es posible que la alteración de esta vía en particular esté implicada en la hiperactividad manifestada en el trastorno, aunque por supuesto no exclusivamente sino en conjunto con otros circuitos neuroanatómicos.

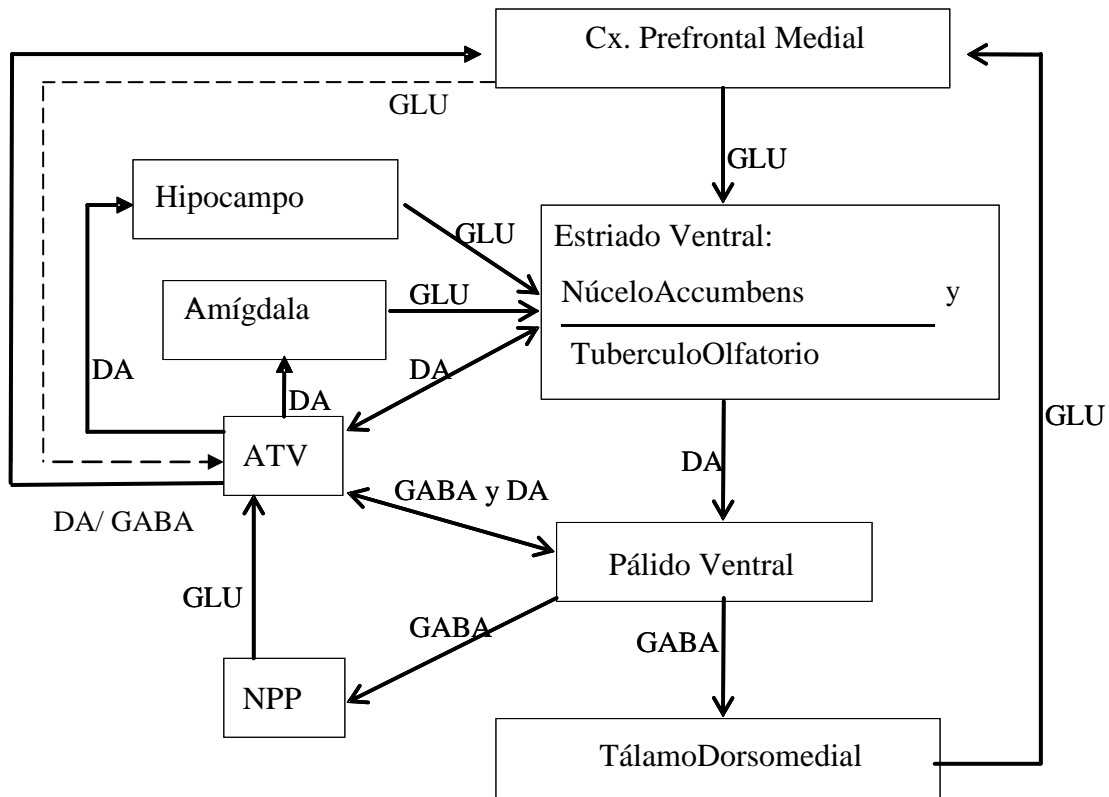
La figura 3 contiene la explicación gráfica de la vía directa e indirecta.



GLU, glutamato; GABA, ácido gamma-aminobutírico; DA, dopamina; D1, receptor dopaminérgico subtipo 1; D2, subtipo 2.

Figura 3. Vía nigroestriada dopaminérgica y vías directa e indirecta del asa motora de los ganglios basales (figura original con información de DeLong, 2000 y Afifi y Bergman, 2005).

2. Vía mesolímbica: El asa límbica de los ganglios basales contiene la vía mesolímbicadopaminérgica, la cual se han asociado con funciones cognitivas y de motivación tales como la memoria y la recompensa relacionadas con el inicio o la modificación de programas motores, y que comprende proyecciones del área tegmental ventral al núcleo accumbens (Afifi y Bergman, 2005) (Figura 3).



ATV, Área Tegmental Ventral; NPP, Núcleo Pedúnculo Pontino; GLU, glutamato; GABA, ácido gamma-aminobutírico; DA, dopamina

Figura 4. Vía dopaminérgica mesolímbica contenida en el asa límbica de los ganglios basales (Figura original con información de Floresco, Todd, y Grace, A.A 200; Afifi y Bergman, 2005;Pierce y Kumaresan, 2006; Floresco, 2007; Carr y Sesack, 2000).

Con respecto al rol en la experiencia de la recompensa, Shultz (2010) define como recompensa como:

[...] aquellos objetos o eventos que generan conducta de aproximación o consumatoria, producen aprendizaje de esa conducta, representan los resultados positivos de las decisiones tomadas y producen emociones positivas y sentimientos hedónicos.

Por lo que las recompensas o reforzadores pueden subyacer tanto a procesos elementales (recompensas necesarias para sobrevivir y reproducirse, tales como el alimento, el líquido y el sexo; donde la consecuencia de realizar la conducta orientada a satisfacer estas necesidades es en sí recompensante), como no elementales (objetos o eventos que han adquirido valor como recompensa por medio de la asociación de estos con recompensas

primarias), (Becker, 2009). De acuerdo con la teoría del error de predicción de la recompensa (Reward Prediction Error) (Tripp y Wickens, 2009) las recompensas son una distribución de probabilidades (Shultz, 2010), es decir que pueden ocurrir en determinado tiempo y con determinado valor, que el sujeto puede o no conocer con base en lo cual tomará su decisión y obtendrá o no la recompensa indicada. La teoría refiere que la discrepancia entre la situación actual (recompensada o no) y las experiencias pasadas, generan el evento denominado “predicción del error” (Shultz, 2010) en el que el sujeto evalúa si la situación actual cumple o no con sus expectativas de acuerdo a su experiencia. En estos términos, se sabe que las neuronas dopaminérgicas manifiestan activaciones fásicas ante cambios del valor recompensante de un estímulo y la predicción que de este se ha realizado, es decir, lo que se espera que suceda; el incremento de la actividad se manifiesta antes de la presencia del estímulo recompensante en sí y cuando el valor de este sobrepasa la expectativa generada; por el contrario, cuando el estímulo recompensante es menor a lo esperado hay poca o ninguna respuesta (Bromberg-Martin y Hikosaka, 2009); también se registra mayor actividad fásica ante estímulos novedosos y en menor medida ante estímulos aversivos (Shultz, 2010).

Una estructura central en el circuito meso-límbico dopaminérgico es el núcleo accumbens, cuya actividad está influenciada por las proyecciones que recibe de atv, hipocampo, amígdala, corteza límbica principalmente, por lo que en conjunto, este núcleo es blanco de aferencias del sistema límbico (Floresco, 2007); además las conexiones de NAcc con el resto de los ganglios basales, lo ubican en el centro del circuito de comunicación entre el sistema límbico y el motor. Floresco et al. (2001) han descrito que la dopamina ejerce un rol modulador en la actividad de este circuito, suprimiendo o facilitando la actividad de NAcc, según la frecuencia de disparo de la estructura aferente como de la activación coincidente de receptores dopaminérgicos.

La alteración del circuito de recompensa, pudiera explicar los síntomas observados en el TDAH relacionados con la impulsividad.

3. Vía Mesocortical: con proyecciones del área tegmental ventral especialmente a la corteza prefrontal (cpf) asociada con el control, la organización y la coordinación de diversas funciones cognitivas, respuestas emocionales y comportamientos, mediante un amplio conjunto de funciones de autorregulación denominadas funciones ejecutivas

(Tirapu-Ustárróz et al 2008). Se ha descrito que la estimulación del área tegmental ventral o la liberación de DA sobre células piramidales de corteza prefrontal tiene un efecto inhibitorio sobre la actividad de estas (Gulledge y Jaffe, 1998; Tseng et al., 2006; Tierney et al., 2008).

4. Vía hipotalámica tubero-infundibular: con proyecciones que se originan en el núcleo arqueado y el núcleo periventricular hacia la eminencia media, la dopamina a este nivel regula la secreción de prolactina de la adenohipófisis (Lechan et al., 1980).

A manera de resumen, la implicación de las vías dopaminérgicas brevemente referidas, se manifiestan en estudios de neuroimagen realizados con pacientes con el trastorno, que reportan alteraciones anatómico-funcionales del circuito cortico-estriatal-tálamo-cortical (Castellanos, 2001) que se sabe, implica la vía de neurotransmisión dopaminérgica meso-cortico-límbica. Las regiones cerebrales que manifiestan alteraciones en sujetos con TDAH son principalmente las regiones frontales derechas, el núcleo caudado, el globo pálido y algunas regiones del cerebelo, que se reportan con reducciones anatómicas así como hipofuncionalidad (Castellanos, 2001). También se ha descrito una reducción en el grosor cortical de las redes neurales relacionadas con la atención (giro medial frontal, giro superior frontal, giro angular, giro supramarginal, giro cingulado) y las funciones ejecutivas (corteza prefrontal con sus respectivas aferencias y eferencias) lo que puede reflejar un cambio en el tamaño, forma, cantidad, patrón de distribución, densidad celular o sináptica de un tipo particular de células corticales (Makris, et al., 2007).

En este apartado se han revisado brevemente las múltiples evidencias que señalan la implicación del sistema dopaminérgico como un factor importante en la etiología del TDAH a distintos niveles: genético, electrofisiológico, neuroanatómico, conductual; todo enfocado a estudiar el mismo fenómeno y aportar información nueva o complementaria que ayude a mejorar su comprensión. En el siguiente apartado se revisarán brevemente las características de los síntomas que definen al TDAH considerando las implicaciones del sistema dopaminérgico en el desarrollo de los mismos.

3.3. Sintomatología del TDAH

En este apartado se describirán con más detalle las características de los 3 síntomas del TDAH; esto con el fin de contextualizar las relaciones entre los síntomas y sus bases neuroanatómicas y neuroquímicas. Esta separación teórica entre los síntomas, tienen como fin definir las características de cada uno, pero en el TDAH, estos límites no son tan claros, ya que como se revisará a continuación, los síntomas implican circuitos neurales relacionados entre sí lo que da como resultado la alteración del conjunto completo de conductas observadas en el trastorno.

De acuerdo con Solanto (2001) existen 3 teorías que buscan explicar la sintomatología del TDAH:

1. Control inhibitorio deficiente
2. Sistema de recompensa disfuncional
3. Desregulación cognitiva.

Todas ellas necesariamente recurren a una base neurobiológica que involucra, entre otros, al sistema dopaminérgico.

3.3.1. Atención

Es muy importante tener en cuenta que la atención no es un constructo unitario, sino que está compuesto por diferentes formas: vigilancia, atención dividida, atención selectiva (Muir, 1995) y que cada una de estas formas comprende diversas estructuras y mecanismos así como diferentes funciones y procesos. Se ha definido la atención como “el disponer de recursos neuronales para incorporar sensitivamente la información emanada del evento, compararla con la experiencia previa (memoria) y tomar una decisión ejecutiva al respecto” (González Garrido, A.A y Ramos Loyo, J., 2006).

A continuación se describen brevemente vigilancia, atención dividida y atención selectiva.

- a) Vigilancia: también conocida como atención sostenida, ha sido definida como el estado de preparación para detectar y responder a ciertos pequeños cambios que

ocurren al azar durante un intervalo de tiempo en el ambiente. Se mide por medio de tareas que requieren *atender constantemente* a una fuente de información para *detectar* la ocurrencia de *señales infrecuentes* o transitorias. De tal modo que se requiere de la atención sostenida de una forma activa durante un periodo de tiempo prolongado, a lo largo del cual se produce un decremento de la vigilancia. Se han propuesto 4 dimensiones para la clasificación de tareas de vigilancia:

1. Tipo de señal discriminativa:

Sucesiva, presencia de las variables a discriminar de modo secuencial, una tras otra.

Simultánea, presencia de todas las variables a discriminar al mismo tiempo, todas juntas.

2. Frecuencia del evento: la repetición en un intervalo definido de tiempo, de las *señales* (ante las cuales el sujeto debe responder) y *no señales* (ante las que no debe responder).

3. Modalidad: visual, auditiva, etc.

4. Complejidad de la fuente: una sola o varias fuentes de señal.

Las tareas de vigilancia más consistentes son aquellas que reúnen las siguientes características:

-Presentación sucesiva de estímulos, que incrementan la carga de procesamiento de información, en comparación con la presentación simultánea de los estímulos.

-Alta frecuencia de presentación de estímulos, es decir eventos rápidos.

-Señales de advertencia bajas o sin señales de advertencia.

-Asincronía del evento, que impida al sujeto calcular el tiempo de aparición del estímulo.

-Presencia de no-señales, que confundan al sujeto con respecto al estímulo ante el que debe responder (Muir, 1996).

b) Atención dividida: los estudios de atención dividida se centran en explorar la capacidad del sujeto para realizar más de una tarea a la vez y las dificultades que se le presentan. Este tipo de atención se relaciona con la idea de un límite en la capacidad de procesamiento (Muir, 1996).

- c) Atención Selectiva: las tareas que miden este tipo de atención, comúnmente se basan en la resistencia hacia alguna forma de distracción, donde se requiere que los recursos atentos estén restringidos a cierto número de canales sensoriales. Es decir que se debe prestar atención sólo a determinado tipo de estímulos para completar la tarea, para lo cual se debe recurrir a la selección de un estímulo en especial y/o la selección de un tipo de respuesta (Muir, 1996).

En la tabla 4 se presentan los modelos de atención que han sido propuestos y los conceptos claves de cada uno de ellos.

Tabla 4. Modelos atencionales. Tomado y modificado de Meneses en González Garrido y Ramos Loyo, 2006.

Mesulam, 1981	Mirsky, 1987	Posner y Petersen, 1990
<p>4 regiones anatómicas en el proceso atencional:</p> <p><u>Formación reticular:</u> asociada con el nivel de alertamiento adecuado para permitir el funcionamiento óptico de los sistemas de procesamiento. Implica al sistema reticular activador (SRA): noradrenérgico, dopaminérgico, serotoninérgico, colinérgico.</p>	<p>4 procesos atencionales básicos:</p> <p><u>Enfocamiento de la atención:</u> asociado con la velocidad perceptual y motora. Implica la corteza temporal superior, lóbulo parietal inferior, núcleo caudado, putamen y globo pálido.</p>	<p>Se proponen 3 sistemas funcionales de atención:</p> <p><u>Sistema de vigilancia:</u> incremento y mantenimiento del alertamiento.</p>
<p><u>Corteza parietal posterior:</u> asociada con la orientación del sujeto hacia los estímulos relevantes.</p>	<p><u>Atención sostenida:</u> refleja el nivel de alertamiento a lo largo del tiempo. Se evalúa con pruebas de ejecución continua. Implica: formación reticular del tallo, núcleos reticulares del tálamo.</p>	<p><u>Sistema anterior:</u> orientación hacia los estímulos sensoriales del ambiente. Regiones de la corteza prefrontal medial como: circunvolución del cíngulo y corteza motora suplementaria.</p>
<p><u>Circunvolución del cíngulo:</u> componente límbico, participa en la regulación de los aspectos motivacionales que intervienen en la selección de los eventos del medio ambiente que son relevantes para el individuo.</p>	<p><u>Codificación:</u> involucra procesamiento de la información. Se mide con pruebas de retención de dígitos, subpruebas de aritmética, implica al hipocampo.</p>	
<p><u>Corteza frontal:</u> área de los campos oculares frontales, coordina los programas motores requeridos para la orientación y acción hacia los estímulos relevantes.</p>	<p><u>Flexibilidad:</u> capacidad de cambio de estrategias y orientación hacia estímulos novedosos.</p>	<p><u>Sistema de atención posterior:</u> Consta de 3 operaciones básicas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Retirar la atención del estímulo previamente seleccionado (corteza parietal posterior) 2. Transferir la atención hacia el estímulo relevante (colículo superior) 3. Mantener la atención (núcleo pulvinar del tálamo).

3.3.2. Impulsividad

La impulsividad ha sido definida como:

- Acciones pobremente concebidas, prematuramente expresadas, riesgosas o inapropiadas para la situación en que se lleven a cabo y que comúnmente conllevan consecuencias desagradables (Evenden, 1999).
- Tendencia a actuar prematuramente, sin previsión alguna (Dalley et al., 2008).
- Predisposición hacia las reacciones rápidas, sin planeación, ante estímulos externos o internos, sin consideración por las consecuencias negativas y/o a largo plazo de estas reacciones, para el individuo impulsivo o para otros (Moeller et al., 2001).

Las definiciones anteriores revelan 2 aspectos de la impulsividad: uno relacionado con la inhabilidad para inhibir reacciones conductuales rápidas y otra con la toma de decisiones sin planeación y la ausencia de consideración de consecuencias. Lo que implica 2 tipos de impulsividad:

a) Impulsividad motora o reactiva: inhabilidad para inhibir una conducta inmediata. La acción inhibitoria se manifiesta de 2 modos: como la acción de *esperar* y otra, como la acción de *detener* una conducta ya iniciada (Robinson et al., 2009), en otras palabras como la *inhibición* y *cancelación* de la acción respectivamente (Eagle et al., 2008). Por lo que, aunque ambas conductas implican el control inhibitorio, son esencialmente distintas, ya que la conducta de *detenerse o cancelar* una acción ya iniciada no implica la toma de una decisión, de ejecutar o no una conducta como en el caso esperar o inhibir una conducta (Eagle et al., 2008). Las pruebas clásicas para medir estos dos aspectos de la acción inhibitoria son el SSRT para la cancelación y el Go/No Go para la inhibición (ver cuadro 4).

b) Impulsividad Cognitiva: incapacidad para planear y evaluar futuras opciones. Usualmente se manifiesta por medio de la elección impulsiva, donde a diferencia de la acción inhibitoria motora, implica en mayor grado, procesos de toma de decisiones más que la inhibición de una conducta preponderante (Winstanley et al., 2006).

Por tanto se ha considerado que la impulsividad puede estar acompañada de déficits en la atención sostenida y poca capacidad de memoria de trabajo, lo cual imposibilita la

habilidad de considerar toda la información accesible y planear a futuro, y por el contrario tomar la primera opción sin considerar otras posibles alternativas. La habilidad de atender, procesar, almacenar y manipular información, planear y considerar diferentes opciones, la capacidad de trasladar los pensamientos en acciones, así como la presencia de rasgos de personalidad, son varios de los factores que se relacionan con la impulsividad (Arce y Santisteban, 2006).

Además la impulsividad se ha relacionado con un déficit en el sistema de recompensa y control inhibitorio del individuo, en el que participa el circuito dopaminérgico (Solanto et al., 2001; Tripp y Wickens, 2009)

La valoración de cada síntoma se basa en la revelación de las características que los comprometen, para lo cual se diseñan pruebas que permitan la detección de dichas particularidades, posibles de observar y registrar. Evenden (1999) refiere que los fenómenos que componen el constructo de la impulsividad y que son posibles observar son:

- Tiempo de reacción: considerado como la preparación del sujeto para la emisión de la respuesta esperada.

- Respuestas prematuras: implica la ejecución de la conducta en sí; se manifiesta como la emisión anticipada de la respuesta esperada y es por ende una respuesta no reforzada por no ser acertada.

- Elección impulsiva: implica la evaluación del resultado obtenido, medido por la elección entre un reforzador grande que requiere un retraso en su entrega y uno chico que es inmediato.

3.3.3. Hiperactividad

La hiperactividad es definida por una actividad motora excesiva (APA, 2004). Es decir que es una actividad motriz incrementada (en comparación con sujetos de la misma edad) (Solanto et al., 2001).

Ruiz et al. (2003) define la motricidad o actividad motriz como la capacidad de mover una parte corporal o su totalidad, siendo éste un conjunto de actos voluntarios e involuntarios coordinados y sincronizados por las diferentes unidades motoras.

Con base en lo anterior, es posible concluir que la actividad motriz implica tanto conductas de desplazamiento como movimientos del cuerpo sin la presencia del traslado. La actividad motriz incrementada, o hiperactividad en niño que tienen TDAH y como se ha descrito en el capítulo anterior, se manifiesta en movimiento excesivo de manos y pies, correr o saltar excesivamente, dificultades para realizar actividades tranquilamente, etc.

En roedores las medidas conductuales para evaluar actividad motriz implican al actividad en un contexto familiar, como en la caja hogar, actividad en un contexto novedoso, o la actividad solo en compañía de otros congéneres (Ver tabla 6).

La hiperactividad se ha relacionado con un déficit en el control inhibitorio, aumento del control de los estímulos externos sobre conducta del individuo y déficit en los sistemas motivacionales/de recompensa del sujeto; aspectos característicos de los síntomas del TDAH. Por lo que se ha implicado en la etiología del trastorno, una disfunción catecolaminérgica en la corteza prefrontal y los ganglios basales que resulta en déficit de autorregulación motora (Solanto et al., 2001).

A continuación se describen brevemente las pruebas más utilizadas en la investigación de la atención, impulsividad y actividad motriz, tanto en humanos como en roedores.

3.3.4. Pruebas evaluar atención, impulsividad, hiperactividad

En humanos existen 5 tipos pruebas que con mayor consistencia diferencian sujetos con TDAH de sujetos controles (Seidman, 2006).

Tabla 5. Pruebas neuropsicológicas para TDAH, Seidman, 2006.

Prueba	Medición
Continuos Performance Test (CPT) (Prueba de ejecución continua)	Atención sostenida y vigilancia
STROOP	Inhibición de respuesta
Trail Making (Prueba del Trazo)	Búsqueda visual y velocidad perceptual motora
Controlled Oral Word Association Test (COWAT) (Prueba de fluidez verbal fonológica)	Velocidad de acceso al lexicón, persistencia y velocidad de procesamiento

Sub-escalas de Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Escala Wechsler de inteligencia, para adultos)	Memoria de trabajo, Velocidad de procesamiento
--	---

Las pruebas usadas para detectar pacientes con TDAH se enfocan en la medición de:

- a) Atención
- b) Inhibición de la respuesta
- c) Control de impulsos
- d) Memoria de trabajo
- e) Flexibilidad cognitiva
- f) Planeación y organización

Los pacientes con TDAH valorados neuropsicológicamente muestran:

- a) Desempeño pobre en tareas de: búsqueda visual, vigilancia, control motor y memoria de trabajo
- b) Déficit inhibitorio
- c) Aversión al retraso de reforzadores

Los hallazgos neuropsicológicos sugieren que los síntomas característicos del TDAH, inatención, hiperactividad e impulsividad, son el resultado de déficits en la inhibición de la respuesta, en funciones ejecutivas y en la tolerancia al retraso de reforzadores, los que presuntamente están ligados con disfunciones en los circuitos fronto-estriatales y cerebelosos, en particular los que conectan la corteza prefrontal y los ganglios basales. Estudios de neuroimagen reportan que los niños y niñas con TDAH presentan un tamaño significativamente menor del total del cerebro en comparación con niños sanos, las áreas que más frecuentemente se diferencian entre uno y otro grupo son: la corteza prefrontal, los ganglios basales y el cerebelo. Se ha relacionado el grado de disminución de volumen de estas estructuras con la severidad de los síntomas de TDAH, tanto en niñas como en niños (Krain y Castellanos, 2006).

En animales, se han diseñado paradigmas para medir la atención y el control inhibitorio, los cuales se describen brevemente en el siguiente cuadro.

Tabla 6. Paradigmas animales para medir atención, impulsividad, hiperactividad.

Prueba	Conducta	Parámetro de medición	Descripción de la prueba
Five-choice serial reaction time task (5CSRT) Robbins, 2002	-Atención dividida -Atención Selectiva -Impulsividad	-Aciertos -Velocidad de respuesta -Latencia en el dispensador de comida -Respuestas anticipatorias -Respuestas perseverativas -Omisiones	Los sujetos deben esperar durante un intervalo de tiempo (fijo o variable) mientras monitorean la iluminación de 1 de 5 aperturas dispuestas horizontalmente frente a ellos; es en la apertura iluminada donde deben introducir el hocico para obtener alimento.
Differential Reinforcement of Low Rate Responding(DRL) Dalley et al., 2008	-Impulsividad	-Respuestas prematuras	Los sujetos requieren espaciar respuestas operantes en intervalos de tiempo fijos para obtener alimento. Si se presenta la respuesta antes del tiempo fijado, no hay recompensa y el intervalo de tiempo empieza de nuevo desde cero.
Fixed Consecutive Number Schedule (FCN) Dellsu-Hagedorn, 2006	-Impulsividad	-Cadena de respuestas correctas	El sujeto debe realizar un número mínimo de respuestas un primer <i>operandum</i> antes de responder en un segundo <i>operandum</i> donde recibirá el reforzador. Se mide la habilidad de la rata para llevar a cabo una cadena de actos secuenciales (cadena de respuestas operantes) para alcanzar una meta (reforzador).
Delay discounting Dellsu-Hagedorn, 2006	-Impulsividad	-Porcentaje de elecciones para cada tipo de reforzador (inmediato o retardado)	El sujeto debe escoger entre una recompensa inmediata y pequeña y una grande pero retardada.
Fixed Interval/Extinction Schedule (FI/E) Sagvolden et al., 2005	-Impulsividad	-Para la respuesta operante reforzada: *Palanqueo *Reforzadores dados *Respuestas perseverativas *Velocidad de alimentación -Para la respuesta inhibida: *Palanqueo	El sujeto debe discriminar entre 2 tipos de señales: la señal luminosa precede el reforzador (agua) y la ausencia de luz, precede la ausencia de agua. La primera exige la respuesta operante y la segunda la inhibición de esta respuesta.
Serial Reaction Time Task, SSRT Verbruggen y Logan, 2009.	-Impulsividad. Cancelación de la respuesta.	- Tiempo en que el sujeto inhibe su respuesta, después de presentarse la señal que indica esa acción.	El sujeto debe responder a 2 estímulos diferentes, con 2 conductas diferentes para cada uno, eventualmente se presenta un tercer estímulo que indica la cancelación de cualquier tipo de

			respuesta.
Go-No Go Eagle et al, 2008	-Impulsividad. Inhibición de la respuesta	-Tiempos de Reacción para condición Go y No Go. -Respuestas Correctas	Estas tareas están conformadas por 2 periodos, los que demandan la emisión de la respuesta operante (Go) y los que requieren la inhibición de la respuesta operante (No Go), cada periodo está precedido por una señal. El animal debe responder o no responder ante dicha señal.
Concannon y Schechter (1979) Padilla et al.(2009) Vetter-O'Hagen y Spear (2012)	Actividad Motriz	-Actividad total en caja hogar: comer, beber, trepar, actividad horizontal y vertical. -Actividad en campo abierto: ambulaciones, velocidad de desplazamiento, exploraciones, defecaciones. -Actividad social: conductas de investigación social (olfatear al compañero) conductas de contacto (encimarse o pasar debajo del compañero)	En estas pruebas se coloca al animal en la situación que permita estudiar el aspecto de la actividad de interés, ya sea en su caja hogar, en un ambiente novedoso, solo o con compañía y se registran el número de las conductas designadas como medidas conductuales.

3. 4.Modelo Animal

Los estudios sobre el TDAH en humanos implican el uso de diversas estrategias enfocadas a la exploración, descripción y comprensión del trastorno, entre las cuales se incluyen evaluaciones psicológicas estandarizadas, estudios de neuroimagen, investigación de actividad eléctrica cerebral, estudios genéticos, estudios sobre la prevalencia en grandes muestras, entre otras prácticas no invasivas que han revelado datos sobre la etiología, sintomatología, prevalencia y tratamiento del trastorno; sin embargo, con esta base, no es posible inferir los substratos neuroquímicos o genéticos alterados involucrados en el trastorno. En humanos no es posible experimentar en este nivel; manipular genes o lesionar estructuras para alterar una conducta, es por ello que las investigaciones animales son tan valiosas ya que pueden valerse de la filogenia para experimentar con estas variables y comprender el por qué de trastornos humanos. Tales investigaciones deben cumplir ciertos requisitos para efectivamente modelar un trastorno humano y ser de utilidad para aportar

información sobre sus causas, manifestaciones, tratamiento e intervenciones futuras. Sin embargo; no es posible considerar los resultados de las investigaciones en animales y transferirlos a los problemas humanos sin mayor consideración. Es necesario tomar en cuenta los factores humanos que intervienen en el problema y que no son reproducibles en el modelo animal, enfocado a explorar de forma más básica cualquier fenómeno humano. Es posible realizar comparaciones entre los modelos animales y los síntomas humanos debido a que pese a las diferencias evidentes entre las estructuras cerebrales de unos y otros existen similitudes que hacen posibles tales comparaciones. De acuerdo con Uylings et al., (2003) los criterios que deben tomarse en cuenta para hacer comparaciones entre animales y humanos son los siguientes aspectos:

- a) Los patrones de conexiones específicas así como la densidad de estas conexiones
- b) Las propiedades funcionales de las estructuras a compararse
- c) La presencia y distribución de diferentes sustancias neuroactivas y receptores de neurotransmisores
- d) El desarrollo embriológico y las características citoarquitectónicas en el caso de especies muy cercanas.

Los autores concluyen que los 3 primeros criterios se cumplen cuando se comparan las cortezas prefrontales de ratas y primates, entre ellos el humano, lo cual atañe al problema de estudio del presente proyecto de investigación. El modelo experimental debe considerar, tanto el sustrato neurofisiológico particular del trastorno como las conductas asociadas a esta base neurobiológica, y qué tanto estas se parecen a las del trastorno humano que se quiere estudiar. Por lo anterior, todo modelo animal debe ajustarse a criterios de validez (Sagvolden, 2005) que avalen las características sustanciales del trastorno humano que el modelo animal pretende reproducir. Tales criterios de validez son:

- a) Validez de confrontación, concerniente a la capacidad del modelo para remedar las características clínicas del desorden. En el caso del TDAH, el modelo animal debe presentar manifestaciones de sus 3 síntomas del mismo modo en que se presentan en el humano, esto es; la impulsividad debe ser cognitiva y motora (Arce y Santisteban, 2006), el déficit de atención debe manifestarse en tareas que demanden al sujeto su atención activa y constante (Muir, 1996) y la hiperactividad no debe desplegarse en un ambiente novedoso,

sino que debe desarrollarse a lo largo del tiempo, cuando el ambiente le es familiar al sujeto.

b) Validez de constructo, relacionada con el acervo teórico del desorden concerniente con la etiología del desorden. El modelo animal de TDAH tendrá que representar alteraciones de factores genéticos, deficiencias de neurotransmisión y neuropatología principalmente como substratos de la conducta a evaluar.

c) Validez de predicción, relacionada con la competencia del modelo para pronosticar aspectos desconocidos de la conducta, genética y neurobiología del desorden a partir de lo que ya se conoce a través de una respuesta positiva ante intervenciones farmacológicas, las cuales brindarán información sobre el aspecto funcional del trastorno y lo que se puede hacer en un futuro para mejorarlo.

Existen varios modelos animales de TDAH (Cuadro 4), que de acuerdo con Russell (2007) pueden clasificarse en 2 grandes grupos con base en sus principios:

a) Genéticos

b) Ocasionados por lesiones

Los modelos animales genéticos se basan en la selección y reproducción de sujetos de una población a partir de la presencia de ciertas características que los distinguen o en la manipulación directa de ciertos genes asociados con las conductas a estudiar. La rata naples high excitability (NHE) es un modelo genético (basado en la selección) de TDAH realizado por investigadores italianos desde 1976 de la siguiente forma: a partir de una población de ratas normales de la cepa sprague-dawley, se seleccionaron las ratas que mostraban mayor alertamiento conductual en una serie de pruebas diseñadas por los investigadores para medir la actividad de la rata en ambientes novedosos de diferente complejidad, aprendizaje así como la evitación de estímulos aversivos. La selección de las ratas durante estas pruebas conductuales, estuvo orientada a la generación de 2 líneas de ratas: un grupo que presentara hiperexcitabilidad (ratas NHE) y otro que presentara hipoexcitabilidad conductual (ratas naples low excitability (NLE), para así estudiar las bases neurofisiológicas relacionadas con estos comportamientos. Una vez seleccionadas las ratas, se reprodujeron entre ellas, evitando la cruce entre hermanos y se obtuvieron así generaciones de ratas con las características conductuales mencionadas. Se asoció la conducta hiperexcitable ante el ambiente novedoso con el sistema límbico y se implicó al sistema meso-cortico-límbico

dopaminérgico para explicar las diferencias conductuales entre las dos líneas (NHE y NLE). Así mismo, se observó una alteración en los niveles de Transportador de Dopamina (DAT) y receptor de dopamina (DA1). El fármaco probado en este modelo animal ha sido la atomoxetina, un bloqueador del transportador de noradrenalina, el cual mejora las conductas alteradas en la rata (Viggiano, Vallone, Welzl y Sadile, 2002).

Otro modelo genético, posiblemente el más utilizado para el estudio de las variables relacionadas con el TDAH es el de las ratas SHR (spontaneously hypertensive rat), el cual se desarrolló originalmente como un modelo de hipertensión criado a partir de ratas wistar kyoto(WKY); se observó que las SHR presentaban actividad motora espontánea elevada, por lo que se le consideró como un modelo de TDAH (Sontag, T., Tucha, O., Walitza, S., Lange, C., 2010). Sagvolden y colegas han descrito la validez de las SHR como modelo animal del TDAH (Sagvolden et al., 2005, 2009)

Un modelo genético basado en la manipulación del gen es el ratón knock-down del transportador de dopamina (DAT KD) (Zhuang et al., 2001) el cual consiste en una reducción de la expresión del gen de DAT a un 10% del nivel del ratón wild type (WT), lo anterior produce un estado hiperdopaminérgico, existe un nivel incrementado de dopamina en el espacio intersináptico debido a la lenta recaptura del neurotransmisor ocasionado por la disminución de DAT. Los ratones mutantes presentan menor expresión de DAT en área tegmental ventral, sustancia negra reticulada y compacta, un mayor nivel de dopamina extracelular y una recaptura más lenta del neurotransmisor liberado en comparación con los ratones WT. Conductualmente los ratones DAT KD son más hiperactivos y presentan una respuesta de habituación alterada ante estímulos novedosos, es decir que necesitan más tiempo para habituarse al estímulo novedoso en comparación con los ratones WT, lo que se ha asociado con un déficit atencional.

Los modelos animales basados en lesiones, se caracterizan por la administración de un fármaco (por ejemplo, alcohol) o la ocurrencia de un evento (hipoxia neonatal) que produce una alteración en el sistema nervioso, la cual se manifiesta en la conducta del animal. Como ejemplo, el modelo de alcohol prenatal se ha usado históricamente para estudiar síndrome de alcohol fetal, sin embargo, se ha observado que los efectos de esta administración son dosis-dependiente y que bajo ciertas dosis es posible obtener alteraciones en la función de neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (Choong

y Shen, 2003, 2005; Wang et al, 2006) sin presentar los signos característicos del síndrome feto-alcohólico. Además esos animales presentan signos conductuales similares a los síntomas de déficit de atención (Hausknecht et al., 2005) e impulsividad e hiperactividad, revertidas con metilfenidato (Muñoz-Villegas y Juárez, 2010).

Los modelos animales se basan en la manipulación de las variables implicadas en el TDAH, ya sean bioquímicas o genéticas, cuyo efecto pueda observarse en la conducta del animal, que debe remedar los síntomas del trastorno, además los medicamentos deben revertir estas conductas y brindar nuevas aportaciones sobre efectos secundarios, dosis, sustancias implicadas así como nuevos tratamientos para mejorar la calidad de vida de pacientes con TDAH.

3.4.1. Alcohol Prenatal

El presente trabajo está realizado con un modelo animal conductual basado en experimentos que reportan una alteración electrofisiológica de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral causada por la administración de alcohol prenatal.

Los mecanismos teratogénicos del alcohol sobre cerebro son múltiples y diversos; por ende sus efectos sobre la conducta son igual de variados y pueden estudiarse en diferentes niveles. Sin embargo; estos daños dependerán tanto de la cantidad, como del momento del desarrollo y la duración en que se dé la exposición al alcohol, además de factores genéticos propios de cada individuo (Goodlet et al, 2005).

Durante el desarrollo, se sabe que el alcohol interfiere con procesos básicos del desarrollo como la división, proliferación, diferenciación y migración celular, además de producir alteraciones de la astrogliá y de los sistemas de neurotransmisión así como de sus receptores, por medio de distintos mecanismos de acción a nivel molecular (Guerri, 1998).

La administración de alcohol prenatal se ha utilizado para el estudio del síndrome de alcohol prenatal (FAS, por sus siglas en inglés) caracterizado por retardo en el desarrollo, anomalías faciales, malformaciones orgánicas, retraso mental, problemas de aprendizaje, desordenes del lenguaje, disfunciones sensoriales, epilepsia, problemas cognitivos y conductuales entre los que se encuentran inatención e impulsividad (Burd et al., 2003).

Dado que la inatención e impulsividad son motivo de interés para los estudiosos del TDAH, se ha experimentado con la administración de alcohol prenatal en determinado lapso del desarrollo intrauterino en ratas con el fin de producir estas conductas en las crías de las madres tratadas con alcohol durante la gestación. A modo de evitar la manifestación de las alteraciones más disruptivas que presenta el FAS, la dosis administrada para producir inatención e impulsividad es menor y el tiempo de exposición más corto que lo usual en el tratamiento para producir FAS.

Con el fin comprender un poco más el método utilizado en esta investigación, dos tipos de estudios se revisaran a continuación, los que han utilizado la administración de alcohol con el fin de observar sus efectos sobre la actividad motriz, atención o impulsividad y los que exploran los efectos del alcohol sobre células dopaminérgicas.

Rockman et al. (1988) administraron alcohol (3-4g/kg) a ratas gestantes (durante el primer, segundo, tercer trimestre o durante toda la gestación) por medio de una dieta líquida y observaron que solamente crías (machos 30EPN) de la madres que consumieron alcohol durante el segundo trimestre manifestaban mayor actividad motriz medida en campo abierto, en comparación con las crías de las madres que consumieron alcohol durante el primer o tercer trimestre o durante toda la gestación y con los controles.

Careniro et al. (2005) administraron alcohol a ratas (0.5 ó 4.0 g/kg p.o) wistar 30 días antes del apareamiento y durante toda la gestación y lactancia y observaron que las crías (21EPN) presentaban menor actividad en campo abierto, mayor ansiedad en laberinto elevado en cruz y menor movilidad en prueba de nado forzado.

Hanningan y Randall (1999) expusieron ratas prenatalmente a alcohol y describieron una reducción de receptores de dopamina D2 en el núcleo estriado mientras que la administración de metilfenidato contrarrestó este efecto.

Choong y Shen (2004) observaron que la exposición prenatal a alcohol produce una reducción en la actividad eléctrica espontánea de las neuronas dopaminérgicas de esta zona; además demostraron que la exposición repetida a metilfenidato restablece la actividad eléctrica de dichas neuronas, lo que revela la implicación de este sistema en el TDAH.

Wang et al. (2006) reportaron que las neuronas DA/ATV de ratas expuestas prenatalmente a alcohol mostraron una frecuencia reducida de potenciales de acción

evocados y una sobregulación somatodendrítica de auto-receptores dopaminérgicos, así como corriente ih reducida, lo cual conduce a una menor actividad de esta población neural.

Hasta ahora sólo se han encontrado 2 investigaciones enfocadas en la exploración de los efectos conductuales del daño producido por alcohol prenatal. Hausknecht et al. (2005) encontraron que la exposición prenatal a alcohol en ratas macho adultos, produce tiempos de reacción más lentos, medias más variables, y mayores falsas alarmas, que los de ratas controles en una tarea de elección y tiempo de reacción (choice reaction time task, ver cuadro 4), lo cual se ha relacionado con síntomas de inatención en pacientes con TDAH y recientemente en el laboratorio la exposición prenatal a alcohol en ratas produjo hiperactividad e impulsividad (Muñoz-Villegas y Juárez, datos no publicados)

Estos resultados sugieren que la transmisión de dopamina se afecta en ratas expuestas a alcohol prenatal y produce conductas similares a la sintomatología del TDAH (Russell, 2007).

Tabla 7. Modelos animales para el estudio del TDAH. Tomado y modificado de Tripp y Wickens, 2009.

Modelo	Validez de Confrontación			Validez de Constructo		Validez de Predicción		
	Hiperactividad	Impulsividad	Déficit de Atención	Transportador	Receptores	MP H	MP H	ATX
Lesión 6-OHDA (Masuo ¹ , 2004; Moran-Gates ² ,2005)	1,2	---	---	DAT ^(Incremento en CF, S, AL) 1 DAT ^(Decremento en C-P, NAc) 2 NET ²	DA4 ^(Incremento en CF,A,AL) 1	---	---	2
Hipoxia Neonatal (Tang-Nakazawa ¹ , 2005)	1	---	---	---	---	---	---	---
SHR (Bergh ¹ , 2006; Bizot ² , 2007; Jensen ³ , 2009; Leo ⁴ , 2009; Yang ⁵ , 2006;)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	
NHE (Viggiano ¹ , 2002; Roucco ^{2,3} , 2009, 2010)	1,2,3,	---	1,2,3	DAT (Incremento en CF)1	DA1 (Decremento en CF)1	---	---	1
Ratón Coloboma (Hess ¹ , 1996)	1	1	---	Gen codificador la Proteína afectado	SNAP	---	1	---
Ratón DAT KD (Zhuang ¹ , 2001; Wu ² , 2005)	1	---	1	DAT (Decremento en ATV, SNc/r)1	DA1 (Decremento)		1	
Ratón DAT KO	Sí	Sí	---	Sí	---	Sí	Sí	---
Ratón con mutación tiroidea (Siesser ¹ , 2006)	1	1	1	---	---	No	Sí	---

Abreviaciones: DAT, Transportador de Dopamina; BrdU, 5'bromo-2'desoxiuridina; 6-OHDA,6-hidroxidopamina; SHR, Spontaneously Hypertensive Rat; WKHA; NHE, Naples High Excitability rat; DAT KD, DAT knockdown; DAT KO, DAT knockout; CF, Corteza Frontal; S, estriado; AL, Área límbica, NAc, Núcleo Accumbens, MPH, metilfenidato; AMP, anfetaminas, ATX, atomoxetina.

3.5. Diferencias sexuales

Como se ha revisado en los apartados anteriores, existe bastante evidencia donde se manifiesta claramente la diferencia sexual en la prevalencia del TDAH, donde los niños son afectados más que las niñas. Por otro lado, los datos con respecto a diferencias sexuales en los síntomas (si un síntoma afecta más a niños o a niñas en particular) no siempre son convergentes. A continuación se exploran las diferencias sexuales de las conductas que caracterizan el trastorno (atención, impulsividad y actividad motriz) en sujetos sin y con algún tipo de tratamiento farmacológico.

3.5.1 Diferencias sexuales en el sistema dopaminérgico

Ovtscharoff et al. (1992) reportan que las hembras tienen una mayor densidad de axones inmunoreactivos a tirosina hidroxilasa y de cuerpos celulares que sintetizan GABA en el estriado a lo largo de todo el desarrollo prenatal.

Andersen y Teicher (2000) reportan una extensa sobreproducción, seguida de una eliminación igualmente significativa de receptores D2 en el núcleo estriado de machos antes de la pubertad (días 25-40), lo que no se observa en las hembras y pese a ello, en la adultez la densidad de estos receptores y también D1 en el núcleo accumbens se igualan.

En ratas adultas sanas se reporta un efecto diferenciado de un agonista de receptores D1 sobre la conducta de los animales dependiente de la dosis y el sexo, las hembras mostraron mayor incremento de actividad motriz que los machos con una dosis de 3mg/kg (Heijtz et al., 2002).

3.5.2 Diferencias sexuales en atención e impulsividad

En estudios con adultos sanos, existen reportes que refieren la ausencia de diferencias sexuales en el desempeño de los sujetos en pruebas para medir control inhibitorio, un aspecto que se piensa alterado en sujetos con TDAH, sin embargo; estas diferencias sí se manifiestan en los recursos neurales que cada sexo implica en la ejecución

de la tarea. Silveri et al.(2006) reportan que los hombres muestran mayor activación del genu o rodilla del cíngulo mientras que en las mujeres la mayor actividad se observa en esplenio durante la ejecución de la tarea de control inhibitorio (STROOP), no se reportan diferencias sexuales en el desempeño de la misma. Ray Li et al.(2006); tampoco reportan diferencias sexuales en una tarea de control de impulsos (stop signal task); sin embargo, en los hombres se observa una mayor activación del globo pálido, tálamo motor, corteza del cíngulo anterior, corteza medial frontal superior y giro para-hipocampal, mientras que en las mujeres se observa mayor activación del núcleo caudado posterior. En una tarea de Go-no Go, Liu et al.(2012) reportan ausencia de diferencias sexuales en la eficacia de la tarea, pero refieren que los hombres tienen tiempos de reacción más cortos que las mujeres y mayor activación de cíngulo anterior mientras que en las mujeres la mayor activación se observa en la corteza temporal medial durante control de impulso.

En modelos animales, la mayoría de estudios que exploran diferencias sexuales en impulsividad y atención, son realizados en ratas adultas sanas. Van Hest et al. (1986) utilizando un paradigma de DRL reportan mayor actividad por parte de los machos, sin embargo, esta actividad decaía con mayor rapidez en comparación con la de las hembras, quienes se mantenían más estables y también fueron más eficaces.

Jenstch y Taylor (2003) reportan que utilizando el 5CSRTT (ver cuadro 4), las hembras presentan menor eficacia, mayores omisiones y mayor latencia de inicio mientras que los machos cometen más respuestas prematuras. Estos resultados sólo se observan cuando el estímulo discriminativo es muy breve, ya que al aumentar su extensión, las diferencias desaparecen. Aunado a esto, hembras gonadoctemizadas presentan mayores respuestas prematuras versus hembras intactas, mientras que machos gonadoctemizados tienen menos respuestas prematuras que machos intactos; sin embargo, en estos sujetos no se observa diferencia sexual en la eficacia de la ejecución de la prueba.

Shahbazi et al. (2008) bajo un paradigma de autoadministración de cocaína con FR (fixed ratio schedule, ver cuadro 4) muestra que los adolescentes adquieren con mayor rapidez la conducta de autoadministración en comparación con adultos, pero que en dosis altas, las hembras adultas la adquieren con mayor rapidez que los machos, lo que pudiera reflejar mayor impulsividad de sujetos adolescentes y de hembras adultas en esta conducta.

Perry et al.(2008) refiere que en sujetos adultos no se observan diferencias sexuales en una tarea para medir elección impulsiva, ni tampoco cuando se implicaba la autoadministración de cocaína, donde el grupo altamente impulsivo, sin diferenciación de sexos, tenía una mayor tasa de adquisición que sus contrapartes menos impulsivas.

En un estudio con ratones, Koot et al.(2009) reportan mayor actividad por parte de las hembras en una prueba de respuesta ante la novedad, además de que en el grupo caracterizado como altamente impulsivo, las hembras fueron más impulsivas que los machos en pruebas de elección.

Un único estudio que explora diferencias sexuales en impulsividad en sujetos adolescentes y adultos con 2CSR TT(2 choice serial reaction time task, ver cuadro 4)Burton y Fletcher, (2012) reportan que los adolescentes manifestaron más respuestas prematuras y menos eficacia en comparación con los adultos. Además machos adolescentes tuvieron más omisiones que machos adultos. Cuando el tiempo inter-ensayo era extendido, las hembras adultas tuvieron más respuestas prematuras que los machos adultos. Bajo la administración de anfetamina, los adolescentes hembras y machos siguen teniendo más respuestas prematuras que los machos adultos, mientras que las hembras adultas manifiestan más respuestas prematuras que las hembras adolescentes y los machos adultos, además las hembras adultas y los machos adolescentes decrementaron eficacia a lo largo de la prueba.

En modelos animales de TDAH, Berger y Sagvolden (1998) reportan diferencias entre las respuestas de hembras y machos: a) tanto hembras como machos SHR mostraron mayor actividad, impulsividad y problemas de discriminación que ratas wistar kyoto (WKY) de ambos sexos con las que fueron comparadas; b) las ratas SHR macho mostraron mayor conducta hiperactiva-impulsiva y c) las hembras mostraron mayores dificultades de discriminación. Estas diferencias en la conducta no se observaron tan significativamente en las ratas WKY.

Bucci et al. (2008) utilizó un paradigma de inhibición condicionada, similar al FI/EX(fixed interval/ extinction schedule (FI/E), ver cuadro 4), y encontró que los machos obtuvieron más respuestas ante estímulos reforzados, es decir mayores aciertos y también ante estímulos no reforzados, en comparación con las hembras quienes tuvieron menos aciertos, pero también menos respuestas ante el estímulo que no era reforzado; además

reporta que las hembras tardaron más sesiones en aprender la tarea, mientras que no encontró diferencias significativas en la actividad locomotriz medida con campo abierto. En el experimento con las ratas controles (WKY) no se observaron diferencias sexuales entre las respuestas ante el estímulo reforzado y el no reforzado. Cuando se compararon ambos grupos SHR y WKY se observó que las últimas tuvieron mayor número de respuestas ante el estímulo reforzado y que el desempeño de las hembras del grupo control fue mejor que el de las SHR.

3.5.3. Diferencias sexuales en actividad motriz

Se ha reportado que en ratas normales no se observan diferencias sexuales en la actividad motriz hasta los 52 EPN. Las hembras muestran mayor actividad (horizontal y vertical) y los machos defecan más a partir de esta edad (Blizard, 1975; Masur, 1972 y 1978, van Hest et al., 1987).

En sujetos más jóvenes (antes de EPN 45) no se reportan diferencias sexuales, pero comparados con sujetos mayores (después EPN 45) los primeros exhiben mayor actividad motriz que los segundos (Furchtgott et al., 1961; Goodrick, 1971).

Existe un estudio que reporta esta diferencia sexual (mayor actividad de hembras) desde los días 24 y 27 EPN, pero no del 15 al 20 EPN (Conacannon y Schechter, 1979); sin embargo, en esta investigación se mide la actividad motriz en una caja tipo hogar durante 60 minutos y en los estudios anteriores la actividad motriz es evaluada con campo abierto durante 3 minutos mínimo, 10 máximo, lo cual pudiera explicar la diferencia.

Por otro lado, los resultados con respecto a la actividad motriz de sujetos con lesiones, así como la manifestación de diferencias sexuales en dicha conducta, no son tan concluyentes. Conacannon y Schechter (1979) reportan que machos lesionados con 6-OHDA i.c (inyección intracisternal) presentan mayor actividad total (comer, beber, trepar, actividad horizontal y vertical) que los machos sin la lesión los días 24 y 27 EPN; mientras que las hembras con la lesión muestran menor actividad que hembras no lesionadas durante el día 27 EPN, además reportan que las hembras sin lesión presentan mayor actividad que los machos, todos los resultados son basados en registros de 1 hora.

Miller et al. (1981) también reportan mayor actividad de machos lesionados con 6-OHDA i.v (inyección intraventricular) versus machos sin la lesión desde EPN 14-16 hasta EPN 56-62 cuando la actividad motriz es registrada durante 1 hora.

Concannon y Schechter (1983), refieren mayor actividad total, registrada durante 1 hora, de sujetos lesionados con 6-OHDA i.c, los días 20, 25 y 30 EPN. Sin embargo cuando la actividad es registrada durante 3 min, los mismos autores reportan hipoactividad de sujetos lesionados con 6-OHDA los días 15 y 20 e hiperactividad el día EPN 30, sin referir diferencias sexuales.

En conejillos de indias infantiles (EPN 10) con tratamiento prenatal de alcohol (4g/kg i.g) durante toda la gestación, no se reportan diferencias sexuales en ningún grupo (prenatal de alcohol vs isocalórico) pero sí se reporta que los sujetos (hembras y machos) con tratamiento prenatal de alcohol tienen mayor actividad en campo abierto medido durante 1 hora, manifestándose diferencias significativas a partir de 20 minutos de registro (Butters et al., 2010; Catlin et al., 1993).

Zhang et al (2001) también reporta mayor actividad motriz en conejillos de indias adolescentes (EPN 20-30) con lesión 6-OHDA ic, versus sujetos sin lesión, en campo abierto registrado durante 1 hora.

4. Planteamiento del Problema

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad, que en muchos casos cursa con impulsividad, es un padecimiento que se diagnostica a través de la manifestación conductual que lo caracteriza y lo define, es decir, los síntomas referidos en el primer apartado de este documento que evidencian la presencia de falta de atención y de un exceso en la actividad motriz. Este trastorno presenta un notorio sesgo hacia la población infantil y mayor prevalencia en el sexo masculino.

¿A qué obedece tal disparidad en la prevalencia en cuanto al género?

La genética, las pruebas neuropsicológicas, los estudios de neuroimagen y los modelos animales ofrecen datos relevantes sobre la heredabilidad, los mecanismos básicos, la neuroanatomía y la bioquímica asociados a los síntomas del TDAH; sin embargo, la etiología de las diferencias sexuales del déficit permanece en duda.

Una alternativa viable desde la ciencia básica para investigar estas diferencias la ofrecen los modelos animales. El tratamiento con alcohol prenatal produce alteración de la actividad espontánea de neuronas dopaminérgicas en la rata (Choong y Shen, 2004; Wang et al., 2006); sistema que se ha relacionado con la presencia de algunos signos conductuales del TDAH. Sin embargo, los estudios concernientes a la alteración de este sistema de neurotransmisión producido por alcohol prenatal y sus efectos en el nivel conductual son sumamente escasos y en relación al estudio de las diferencias sexuales y con ratas antes de la pubertad es nulo. Hasta donde se sabe, el único trabajo publicado que utiliza alcohol prenatal, indica problemas de atención en ratas macho adultas, similares a los observados en pacientes con TDAH (Hausknecht et al., 2005) y recientemente se tiene evidencia de que la hiperactividad y la impulsividad también pueden estar alteradas en estos sujetos (Juárez y cols. 2013)

Sin embargo; ninguno de estos estudios ha considerado en conjunto el sexo de los sujetos y la presencia o ausencia de una disfunción del sistema DA como factores de análisis. Pese a que el sexo y la edad de aparición son factores importantes en la prevalencia del TDAH en humanos, estas variables permanecen sin suficiente investigación tanto en humanos como en modelos animales.

Con base en los datos anteriores, se considera que la disfunción del sistema dopaminérgico producida por la exposición prenatal al alcohol puede producir un efecto diferencial sobre la actividad motriz, la impulsividad y la atención dependiente del sexo en la rata, antes de la pubertad, lo cual puede aportar datos importantes al estudio de la participación de uno de los sistemas neuroquímicos que se ha relacionado de manera estrecha a algunos trastornos del comportamiento en el humano, entre ellos el TDAH.

4.1. Objetivo General

Estudiar las diferencias sexuales en las conductas de impulsividad, atención y actividad motriz en sujetos sin y con exposición prenatal a alcohol.

4.2. Objetivos Específicos

Evaluar conductas de atención, actividad motriz e impulsividad en machos y hembras antes de la pubertad en sujetos sin exposición prenatal a alcohol.

Evaluar conductas de atención, actividad motriz e impulsividad en machos y hembras antes de la pubertad, expuestos prenatalmente a alcohol.

Comparar las conductas de atención, actividad motriz e impulsividad entre animales del mismo sexo tratados con y sin alcohol prenatal.

4.3. Hipótesis General

Las conductas de atención, actividad motriz e impulsividad están sexualmente diferenciadas en sujetos expuestos prenatalmente a alcohol mientras que las mismas conductas del grupo sin exposición a alcohol no lo están.

4.4. Hipótesis Específicas

4.4.1. Las conductas de atención, actividad motriz e impulsividad no presentan diferencias sexuales significativas antes de la pubertad en sujetos sin exposición al alcohol.

4.4.2.Las conductas de atención, actividad motriz e impulsividad se manifiestan con alteraciones de mayor severidad en machos que en hembras antes de la pubertad, en sujetos expuestos prenatalmente a alcohol.

4.4.3.Hembras y machos expuestos prenatalmente a alcohol presentan alteraciones en las conductas de atención, actividad motriz e impulsividad en comparación con hembras y machos sin exposición al alcohol antes de la pubertad.

5. Metodología

5.1. Sujetos

Crías de rata wistar (de madres provenientes del bioterio del Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara, las cuales permanecieron en condiciones estándar de bioterio, en un ciclo de 12-12 horas luz-oscuridad con libre acceso a comida y agua, *ad libitum*). Dos días después del parto las camadas fueron estandarizadas entre 8 y 12 sujetos de acuerdo al tratamiento prenatal: de alcohol (ETOH) o isocalórico (ISO). A partir del destete (día 21 de Edad Post Natal, EPN) las crías fueron asignadas a uno de 4 grupos de la siguiente manera: Hembras ISO n= 9, Hembras ETOH n=10, Machos ISO n= 10, Machos ETOH n=10. Se trabajó con los sujetos del día 21 a 43 EPN

5.2. Tratamiento farmacológico prenatal

Tratamiento prenatal de alcohol. Ratas gestantes recibieron administración de alcohol vía intragástrica (i.g) del día 8 al 20 de gestación en una concentración de 20% de alcohol v/v i.g., (dosis 6 g/Kg de peso) en dos tomas diarias (3g/Kg de peso cada una) con una separación de 5 horas entre cada dosis; excepto los fines de semana en los cuales se les administró una dosis única por día de 4g/Kg de peso.

Tratamiento prenatal de solución Isocalórica. Ratas gestantes recibieron administración intragástrica de solución isocalórica de agua con sacarosa g/v (10.5 g/ Kg de peso), en 2 dosis (5.25 g/Kg de peso) diarias con una separación de 5 horas entre cada toma y una dosis única los fines de semana (7 g/Kg de peso), del día 8 al día 20 de gestación.

5.3. Aparatos y Pruebas conductuales

5.3.1. Campo Abierto y actividad motriz.

La actividad motriz se evaluó con la prueba de campo abierto, el cual consistió en un aparato de 60 x 60 cm con un piso cuadrado negro y pared periférica de 25 cm. de alto. El piso marcado con líneas grises delgadas cuyas intersecciones forman cuadros de 10 cm.

Procedimiento de la prueba de campo abierto

Al principio de la prueba, la rata se colocó en el centro del aparato y se registró el número de cruces entre las líneas de intersección por 10 minutos. Al final de la prueba las ratas se colocaron de nuevo en sus cajas habitación. Esta prueba se midió en 2 momentos: del día 23-25 EPN y del día 41-43EPN, esto con el fin de descartar efectos ocasionados por la restricción alimentaria impuesta durante el entrenamiento y por el rol activador hormonal en las hembras, indicado por la apertura vaginal.

Medidas conductuales de la prueba de campo abierto

Las conductas medidas en esta prueba fueron: exploraciones y cruces.

Exploraciones: se consideró una exploración, cuando la rata se erguía sobre sus dos patas traseras.

Ambulaciones: número de cuadros por los que la rata cruza al trasladarse durante el tiempo registrado.

5.3.2 Puente de transición e impulsividad motora.

Este dispositivo y su procedimiento fue diseñado en el laboratorio de Farmacología y Conducta del Instituto de Neurociencias para medir conducta impulsiva desde diferentes perspectivas teóricas (Juárez y cols., 2013). El paradigma ofrece la oportunidad de entrenar en pocos días a las ratas y evaluarlas en la etapa prepúber (ver anexos para consultar la descripción del puente).

El tipo de impulsividad que se midió con este aparato fue la impulsividad motora, la cual se evaluó por medio de una prueba de inhibición de una conducta ante estímulos discriminatorios auditivos. El número de ensayos fue de 60 por sesión, con una duración aproximada de 15 a 20 minutos cada una. A continuación se describe el procedimiento seguido para el entrenamiento de la ejecución de la tarea.

Procedimiento de la prueba de impulsividad motora:

- a) Privación de alimento previo a la prueba. El período de privación de alimento comenzó después del último día de medición de campo abierto el día 25 EPN y se mantuvo hasta el final de la prueba. Se contó con un grupo control que permaneció *ad libitum* y que no fue sometido a ningún tipo de entrenamiento, con el fin de comparar el peso de estos con el de los sujetos bajo restricción alimentaria, los cuales permanecieron al 85% del 100% del peso de sujetos de su edad.
- b) Moldeamiento. La rata, previamente privada de alimento, fue colocada en la plataforma A y se entrenó para cruzar el puente con el fin de obtener la recompensa alimentaria (1 pellet) en el otro extremo, en la plataforma B; esta fase tuvo por objetivo la habituación al puente y se llevó a cabo sin sonido, los días 25 y 26 EPN.
- c) Entrenamiento. Una vez obtenido el criterio de adquisición de cruce sin sonido, se colocó al animal en la plataforma A y sólo se reforzó el cruce cuando el sujeto abandonaba la plataforma A después de la aparición de un tono de 40 kHz a 40 dB y de 1 seg. de duración.

- d) Evaluación. Una vez adquirido el criterio de adquisición del entrenamiento se colocó al animal en la plataforma con tiempo variables previos a la aparición del ton, tal como se describe a continuación:
- Se colocó al animal en la plataforma y *dos segundos* después apareció el tono que indicaba que debía abandonar la plataforma y cruzar el puente.
 - Se colocó al animal en la plataforma y *dos o tres segundos* después presentados de forma aleatoria apareció el tono que indicaba que debía abandonar la plataforma y cruzar el puente.
 - Se colocó al animal en la plataforma y *tres o cuatro* segundos después presentados de forma aleatoria apareció el tono que indicaba que debía abandonar la plataforma y cruzar el puente

La duración de cada fase varió según el animal, ya que se requirió un 66% de aciertos (40 aciertos/60 ensayos) en cualquiera de las fases antes de pasar a la siguiente y cada animal lo logró con diferentes tiempos.

Medidas conductuales de la prueba de impulsividad motora

Las medidas conductuales consideradas en la prueba fueron: aciertos, comisiones y omisiones. A continuación se describe cada una de ellas, junto con las medidas derivadas cuando sea el caso.

Acierto: se consideró un acierto cuando la rata abandonó la plataforma A en un tiempo no mayor a 2 seg. después de haber iniciado el tono que funge como señal de salida. Para este parámetro de medición se registraron:

Tiempo de reacción: tiempo transcurrido entre el inicio tono y el abandono de la plataforma en un lapso no mayor a 2 segundos. Este parámetro fue considerado un signo de eficiencia en la atención, es decir, a menor tiempo de reacción, mayor grado de atención.

Tiempo de traslado entre la plataforma A y B: criterio utilizado como información sobre el grado de motivación del sujeto para obtener el reforzador.

Comisión: cuando la rata abandonó la plataforma antes de la presencia del sonido, lo cual fue considerado como un signo de impulsividad. Se registraron:

Tiempo de espera: tiempo que el animal permaneció en A antes de emitir la respuesta previa al inicio del tono.

Tiempo de traslado entre la plataforma A y B: criterio utilizado como información sobre el grado de motivación del sujeto para obtener el reforzador.

Omisión: cuando la rata no abandonó la plataforma después de haber transcurrido 2 seg. posteriores a la emisión del sonido, lo cual se consideró como un signo de inatención

5.4 Variables

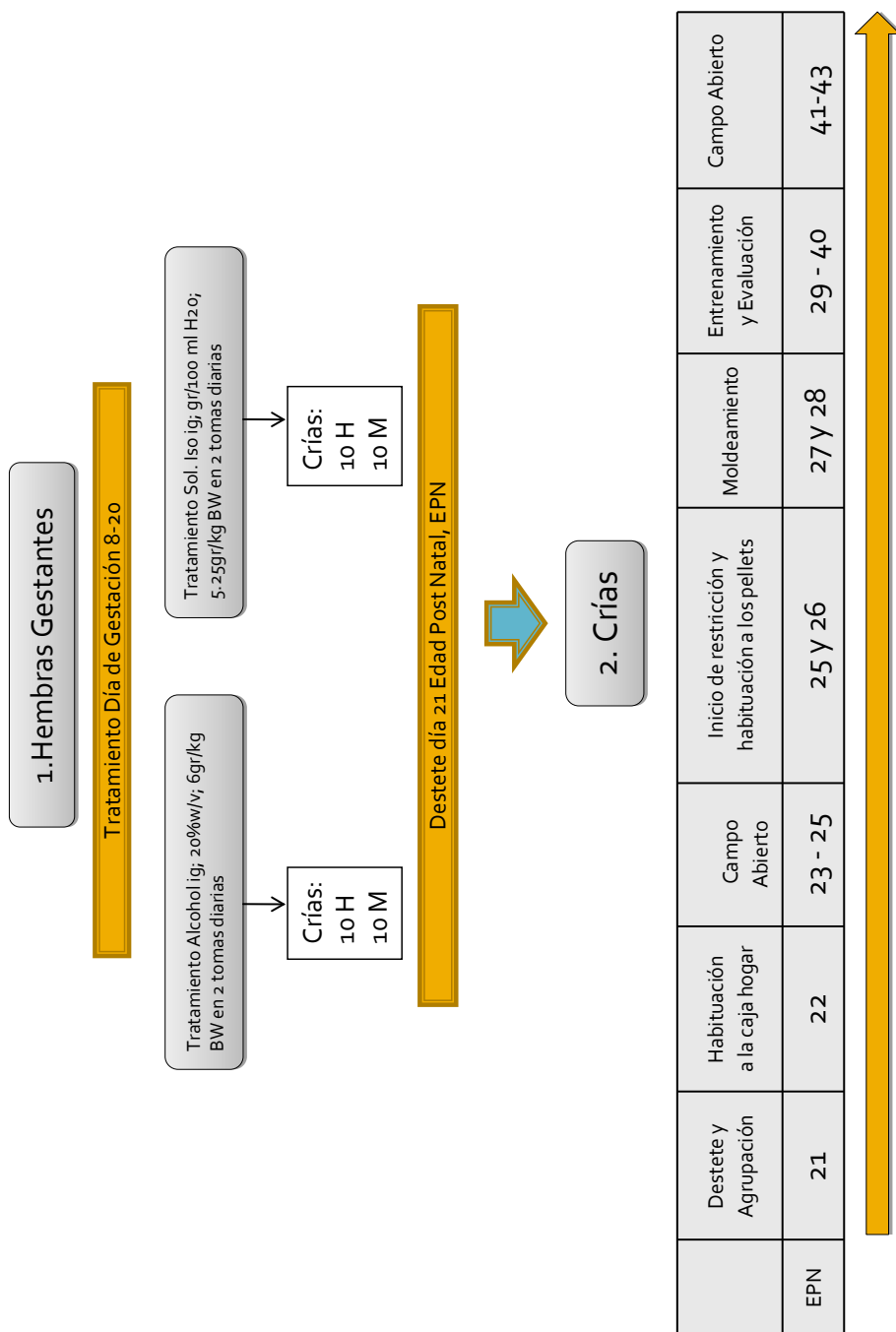
5.4.1. Variables Independientes

Tratamiento	Alcohol
	Solución Isocalórica
Sexo	Femenino
	Masculino

5.4.2. Variables Dependientes

Conducta	Parámetro de Medición
Atención	Omisiones
	Tiempo de Reacción en Aciertos
Impulsividad	Comisiones
	Tiempo de Espera
Actividad Motriz	Ambulaciones y Exploraciones

6. Diseño Experimental



7. Análisis Estadístico

Todos los datos se analizaron con el programa ESTADIS (Zarabozo y Guevara). Para cada nivel reportado (2 seg y 2y3seg) de la prueba de atención e impulsividad motora, cada parámetro de medición obtenido se analizó con un Análisis de Varianza, ANDEVA, de 2 factores para grupos independientes. Además las comisiones y omisiones de los 2 niveles de la prueba se analizaron con Parcelas Divididas (p.q) para Diseños Mixtos. Los parámetros de medición de campo abierto se analizaron con un ANDEVA Parcelas Divididas (pq.r) para Diseños Mixtos de 3 factores (A: Tratamiento X B:Sexo X C: Días De Medición) para cada fase de EPN y para los períodos de registro de 0-5 min. y de 5-10 min. Los Análisis *post hoc* fueron realizados con Tukey* $p \leq 0.05$. Los valores son presentados $M \pm ES$.

8. Aspectos Éticos

Los animales estuvieron en un ciclo de luz-obscuridad de 12-12 horas, con temperatura controlada ($24^{\circ} C \pm 1^{\circ}$) con alimento y agua ad libitum, salvo los sujetos experimentales que están bajo restricción alimentaria; no obstante, se cuidó que no disminuyeran su peso más del 85%.

Durante el tratamiento prenatal, se contó con las condiciones higiénicas necesarias para la salud de los sujetos y también se procuró producirles el menor estrés posible durante todo el tratamiento, gestación, lactancia, destete y trabajo experimental con las crías.

En el cuidado de los animales, así como en todos los procedimientos en los que éstos participaron, se siguieron los lineamientos especificados por la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio del Instituto Nacional de Salud (NIH) (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Science, National Research Council, 1996

9. Resultados

9.1. Atención e Impulsividad

De los posibles niveles que componen la tarea para medir atención-impulsividad con relación al tiempo que transcurre antes de que se emita el sonido, solamente se reportan dos de ellos porque en estos niveles es donde el mayor número de sujetos alcanzó el criterio de adquisición de la prueba, es decir, cuando la rata debe esperar 2 segundos fijos en la plataforma A antes de salir y cruzar el puente como respuesta al estímulo auditivo y el nivel que implica un tiempo de espera entre 2 y 3 segundos aleatorios en la plataforma A antes de que el estímulo auditivo le indique a la rata que debe cruzar el puente.

Con base en el trabajo experimental hecho en el laboratorio y pilotos previos a este proyecto, se descartó el nivel de 1 segundo debido a que no implica una demanda atenta y de control de impulsos suficiente para discriminar entre aciertos realizados al azar y aciertos realizados por el aprendizaje de la tarea, por tal motivo, se considera el nivel de 2seg. como el nivel que define si la rata ha aprendido la tarea. Así mismo, en el nivel de 2 seg. se incluye para el análisis el desempeño de la rata a partir del día que el sujeto adquiere un mínimo de aciertos (32/60). El mínimo de aciertos como criterio de adquisición se definió como el promedio de aciertos ± 2 desviaciones estándar, mostrado por las ratas en las pruebas de 1 seg. de demora en la presentación del sonido en pruebas piloto. Se excluyeron del análisis los sujetos que no alcanzaron el criterio de adquisición para cada nivel (32 aciertos/60 ensayos) y sujetos que realizaron 15 omisiones consecutivas durante más de 2 días.

Presentación del sonido con demora de 2 seg.

Aciertos (2 seg.)

Se aplicó un ANDEVA de 2 factores (Factor A= Tratamiento, B= Sexo) y se encontró que durante el nivel de ejecución de 2 segundos los sujetos con tratamiento prenatal de alcohol (ETOH) tuvieron mayor número de aciertos que los sujetos con tratamiento prenatal con solución isocalórica (ISO) independientemente del sexo, (Aciertos 2s, $F(1,35)=4.2$, $*p=0.0470$), (Fig. 1). El factor sexo y la interacción entre factores no fueron significativos.

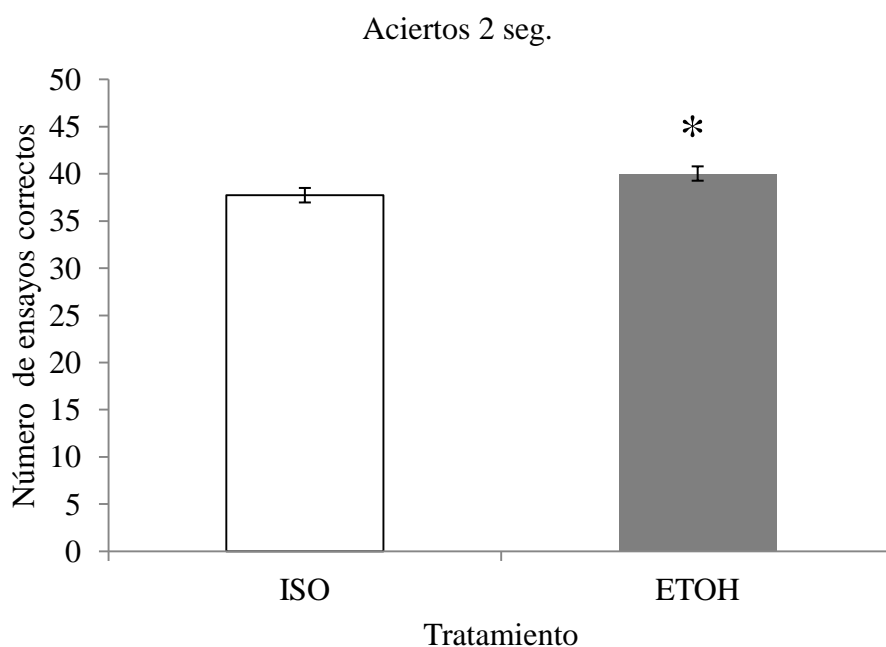


Figura 5. Aciertos con demora de 2 segundos. La gráfica muestra el efecto del tratamiento (ISO: Isocalórico, ETOH: Alcohol) sobre el número de aciertos. Los valores presentados son $M \pm ES$, $*p=0.0470$. ISO $n=19$, ETOH $n=20$

Comisiones (2 seg.)

No se observaron diferencias significativas en el número de comisiones en este nivel en ningún factor (tratamiento X sexo) y tampoco para la interacción entre factores.

Tiempo de espera en plataforma antes de la respuesta (Comisiones 2 seg.).

Con el mismo tipo de análisis y en el mismo nivel de ejecución se observó que los sujetos ETOH tuvieron mayor tiempo de espera en la plataforma antes de presentar comisiones que los sujetos ISO (Tiempo de espera en comisiones 2seg., $F(1,35)=7.62$, $*p=0.0091$).

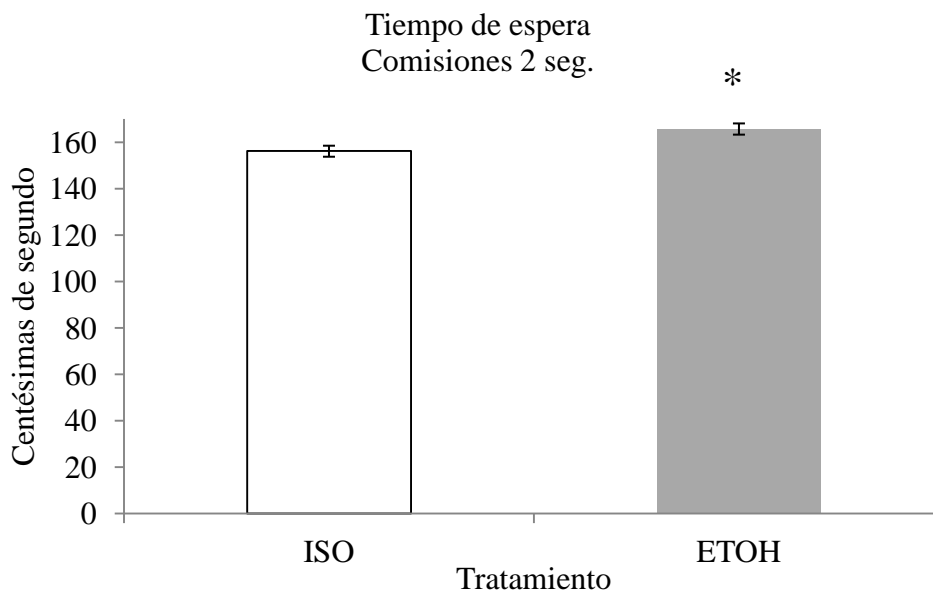


Figura 6. Tiempo de espera en Comisiones. La gráfica muestra el efecto del tratamiento sobre el tiempo de espera durante las comisiones para 2s. Los valores presentados son $M\pm ES$, $*p=0.0091$. ISO $n=19$, ETOH $n=20$.

Tiempo de traslado (Comisiones 2s).

El tiempo de traslado por el puente durante las comisiones también se analizó con un ANDEVA de dos factores (A=Tratamiento, B=Sexo) y se observó una tendencia por parte de las hembras a tener un tiempo de traslado menor en comparación con los machos independientemente del tratamiento prenatal, no obstante los datos no alcanzaron el nivel de significación requerido ($F(1,35) = 3.08$, $p = 0.0882$), (Fig.3).

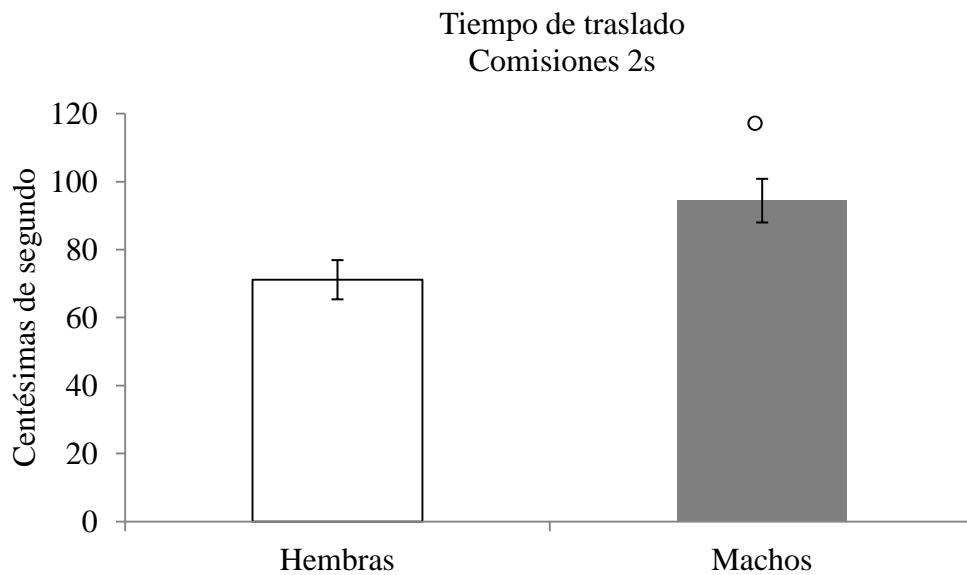


Figura 7. Tiempo de traslado en comisiones 2. La gráfica muestra el efecto del sexo sobre el tiempo de traslado durante las comisiones para 2s. Los valores son presentados $M \pm ES$, $p = 0.0882$. Hembras $n = 19$, Machos $n = 20$.

Omisiones (2s)

No se observaron diferencias significativas en el número de omisiones en este nivel en ningún factor (tratamiento X sexo) y tampoco para la interacción entre factores.

Presentación aleatoria del sonido con demora de 2 ó 3 seg.

Aciertos (2 ó 3seg.).

En la pruebas para el nivel de ejecución de 2 ó 3 segundos (ANDEVA tratamiento X sexo), se observó que los sujetos ISO tuvieron mayor número de aciertos ($F(1,30)=3.79$, $p=0.0608$) en comparación con los sujetos ETOH, no obstante las diferencias no alcanzaron el nivel de significación predeterminado (Fig. 4).

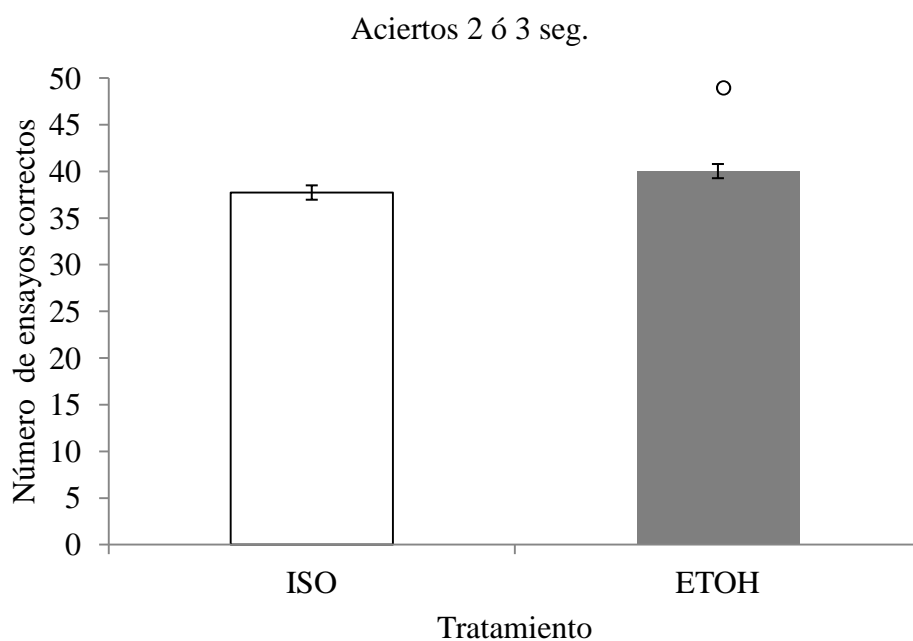


Figura 8. Aciertos 2 ó 3 segundos. La gráfica muestra el efecto del tratamiento (ISO: Isocalórico, ETOH: Alcohol) sobre el número de aciertos. Los valores son presentados $M \pm ES$, $p=0.068$. ISO $n=17$, ETOH $n=17$.

Comisiones (2 ó 3 seg.)

Con respecto a las comisiones durante el mismo nivel de ejecución y a través de un ANDEVA de 2 factores (tratamiento X sexo) se observó que los sujetos ETOH, independientemente del sexo, presentaron mayor número de comisiones (Comisiones 2 ó 3s, $F(1,30)=3.99$, $*p=0.05$) que sus contrapartes del grupo ISO, (Fig. 5).

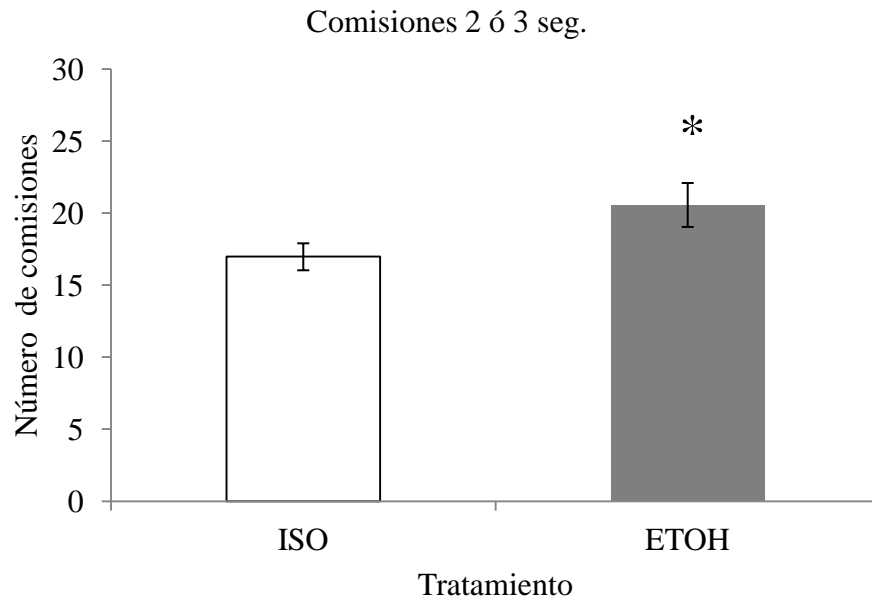


Figura 9. Comisiones 2 ó 3 segundos. La gráfica muestra el efecto del tratamiento (ISO: Isocalórico, ETOH: Alcohol) sobre el número de comisiones. Los valores son presentados $M \pm ES$, $*p=0.0550$. ISO $n=17$, ETOH $n=17$.

La interacción (tratamiento X sexo) mostró que las hembras ETOH tuvieron un número significativamente mayor de comisiones en comparación que las hembras ISO (Comisiones 2 y 3s $F(1,30)=6.23$, $*p=0.0183$), (Fig. 6).

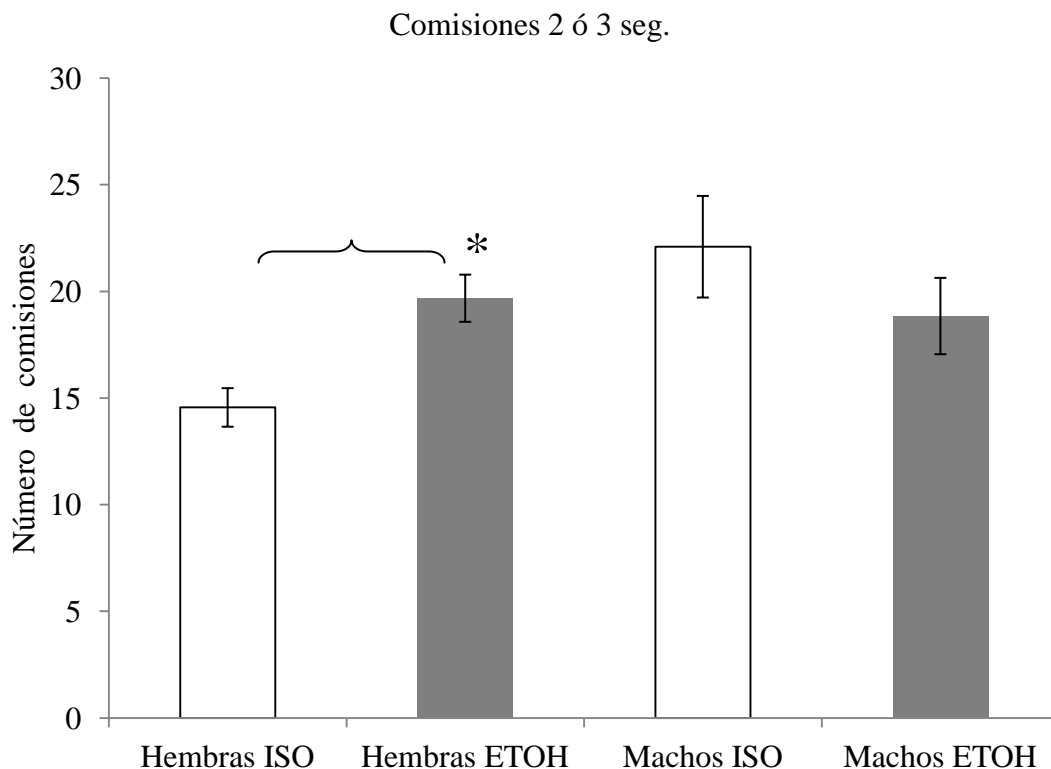


Figura 10. Comisiones 2 ó 3 segundos. La gráfica muestra el efecto del sexo y el tratamiento sobre las comisiones durante 2 ó 3 seg. Los valores son presentados $M \pm ES$, $*p=0.0183$. Hembras ISO $n=9$, Hembras ETOH $n=9$, Machos Iso $n=8$, Machos Etoh $n=8$.

No se observaron diferencias significativas en el Tiempo de Espera y Tiempo de Traslado en las Comisiones del nivel de 2 ó 3 segundos en ningún factor (tratamiento X sexo) y tampoco para la interacción entre factores.

Omisiones (2 ó 3 seg.)

No se observaron diferencias significativas en el número de omisiones en este nivel en ningún factor (tratamiento X sexo) y tampoco para la interacción entre factores.

Comisiones dependientes del grado de exigencia en pruebas de 2 y 2 ó 3 seg.

Un ANDEVA con un diseño mixto de 2 factores (A= Tiempo B=Tratamiento) reveló que aunque ambos grupos incrementaron el número de comisiones cuando cambiaron de nivel de 2s a 2y3s, este efecto solamente fue significativo para el grupo ETOH (Comisiones 2 y 2 ó 3s, $F(1,34)=4.56$, * $p=0.0400$), (Fig. 7).

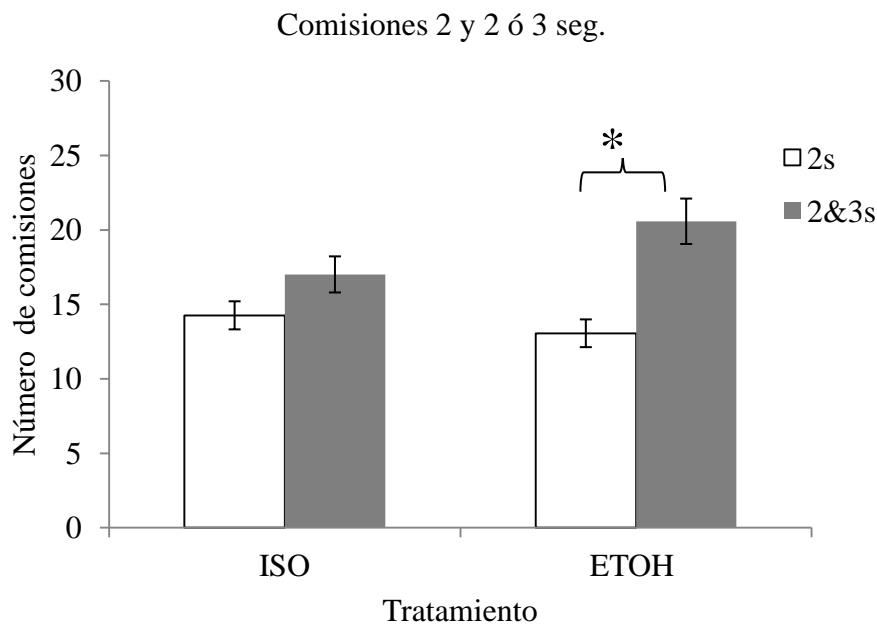


Figura 11. Comisiones 2 y 2 ó 3 segundos. La gráfica muestra el efecto del tratamiento (ISO: Isocalórico, ETOH: Alcohol) y el tiempo de espera (2 y 2 ó 3 segundos) sobre el número de comisiones. Los valores son presentados $M \pm ES$, * $p=0.0400$. ISO $n=17$ ETOH $n=17$.

Finalmente, cuando se analizó conjuntamente a los animales independientemente del nivel de exigencia a través de un ANDEVA (sexo X tratamiento), se encontró que las hembras como grupo, independientemente del tratamiento, cometieron más omisiones en comparación con los machos (Omisiones 2 y 2 ó 3seg., $F(1,35)=4.10$, $*p=0.050$).

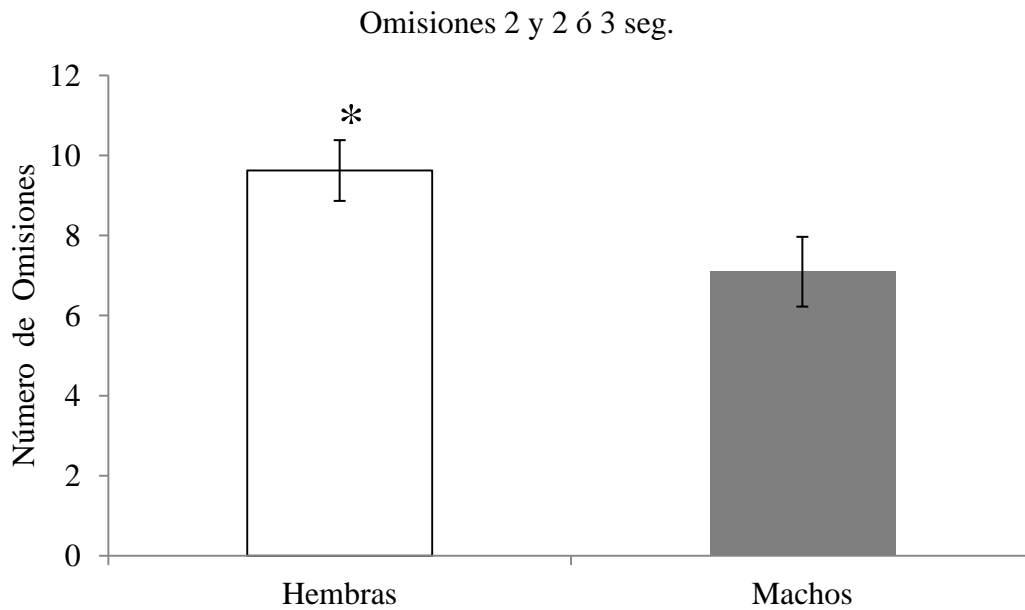


Figura 12.Omisiones Totales. La gráfica muestra el efecto del sexo sobre las omisiones durante 2 y 2 ó 3s .Los valores son presentados M±ES, $*p=0.0540$. Hembras n= 19, Machos n=20.

Tabla 8. Resultados de la prueba de Atención-Impulsividad.

		MEDIDA CONDUCTUAL						
		Aciertos	Aciertos Tiempo de reacción	Aciertos Tiempo de traslado	Comisiones	Comisiones Tiempo de espera	Comisiones Tiempo de traslado	Omisiones
NIVEL DE PRUEBA	Nivel 2	ETOH>IS O ¹ p=0.04	---	---	---	ISO>ETOH ¹ p<0.01	HEMBRAS > MACHOS ¹ p= 0.08	---
	Nivel 2 ó 3 segundos	ISO>ETO H ¹ p= 0.06	---	---	ETOH>ISO ¹ p=0.05 Hembras ETOH >Hembras ISO ¹ p=0.01	---	---	---
	---	---	---	---	ETOH 2 ó 3s > ETOH 2s vs ISO 2 ó 3 > ISO 2s ² TUKEY 5%	---	---	---
	---	---	---	---	---	---	---	HEMBRAS > MACHOS ³ p=0.05

¹ ANOVA 2 Factores. A=Tratamiento, B=Sexo.

² Parcelas Divididas P.Q Diseños Mixtos. A= Tiempo, B=Tratamiento.

³ Parcelas Divididas P.Q Diseños Mixtos. A= Tiempo, B=Sexo.

9.2. Actividad Motriz

La actividad motriz se midió en 2 etapas: antes del entrenamiento de la prueba de impulsividad motora (EPN 23,24 y 25) y después de él (EPN 41,42 y 43), con el fin de descartar efectos ocasionados por la restricción alimentaria impuesta durante el entrenamiento y por el rol activador hormonal en las hembras, indicado por la apertura vaginal. Los resultados que a continuación se presentan son promedios de los 3 días de registro.

EPN 23,24 y 25

No se observaron diferencias significativas en ningún factor y tampoco en la interacción entre factores en la actividad motriz en etapa de EPN 23,24 y 25 y tampoco en los diferentes períodos de registro.

EPN 41,42 y 43

Durante esta fase del registro se encontró efecto del tratamiento sobre las exploraciones los primeros cinco minutos de registro, los sujetos con tratamiento isocalóricos tuvieron un mayor número de exploraciones que los sujetos con tratamiento de alcohol.

El efecto del sexo se observó sobre las ambulaciones y exploraciones durante los segundos cinco minutos de registro, siendo las hembras quienes tuvieron mayores ambulaciones y exploraciones en comparación con los machos.

EPN 41,42 y 43

Período de 0-5 min.

Durante los días EPN 41,42 y 43, con el mismo tipo de análisis, no se observaron diferencias significativas en la actividad ambulatoria en ningún factor, pero la conducta exploratoria fue más frecuente en el grupo ISO ($F(1,60) = 4.7$, $*p=0.0332$) que en el grupo ETOH durante los primeros 5 minutos del registro (0'-5'), (Fig. 9).

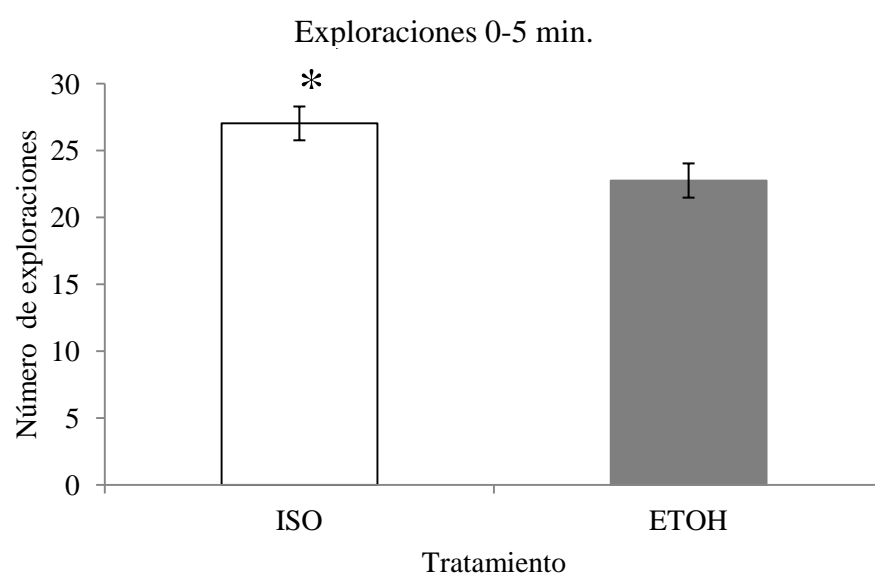


Figura 13.Exploraciones 0-5 min. La gráfica muestra el efecto del tratamiento sobre las exploraciones durante los primeros 5 minutos de registro en Campo Abierto, EPN 41,42 y 43. Los valores son presentados M±ES, $*p=0.0332$. ISO n= 66, ETOH n=66.

Período de registro de 5-10 min.

Con respecto al sexo, se observó que las hembras independientemente del tratamiento, tuvieron significativamente más actividad motriz ($F(1,60)=4.92$, $*p=0.0304$)

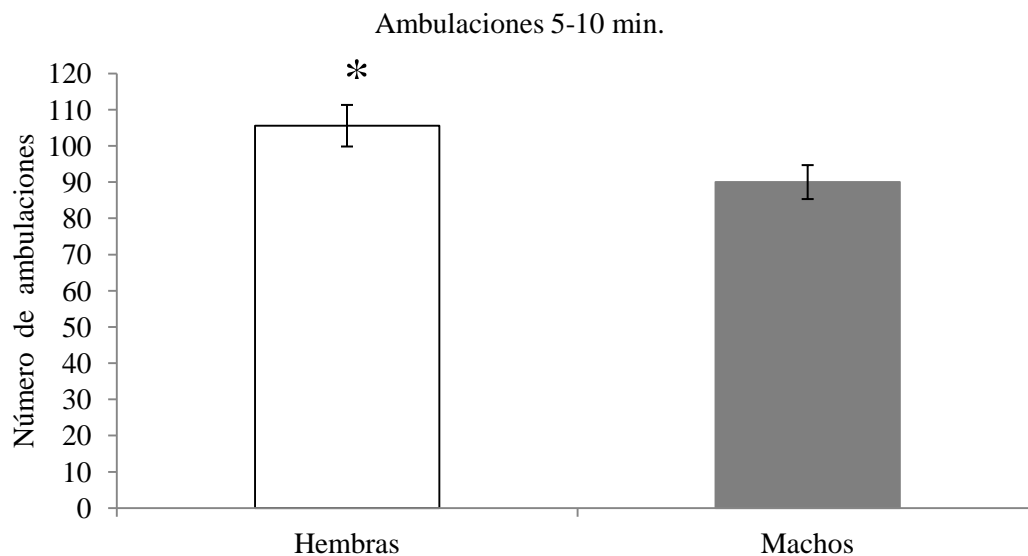


Figura 14. Cuadrantes Totales 5-10'. La gráfica muestra el efecto del sexo sobre las ambulaciones durante los segundos 5 minutos de registro en Campo Abierto, EPN 41,42 y 43. Los valores son presentados $M \pm ES$, $*p=0.0304$. ISO $n=66$, ETOH $n=66$.

También se observó que las hembras tendieron a manifestar más exploraciones durante los segundos 5 minutos de registro ($F(1,60)=3.88$, $*p=0.0535$) en comparación que los machos.

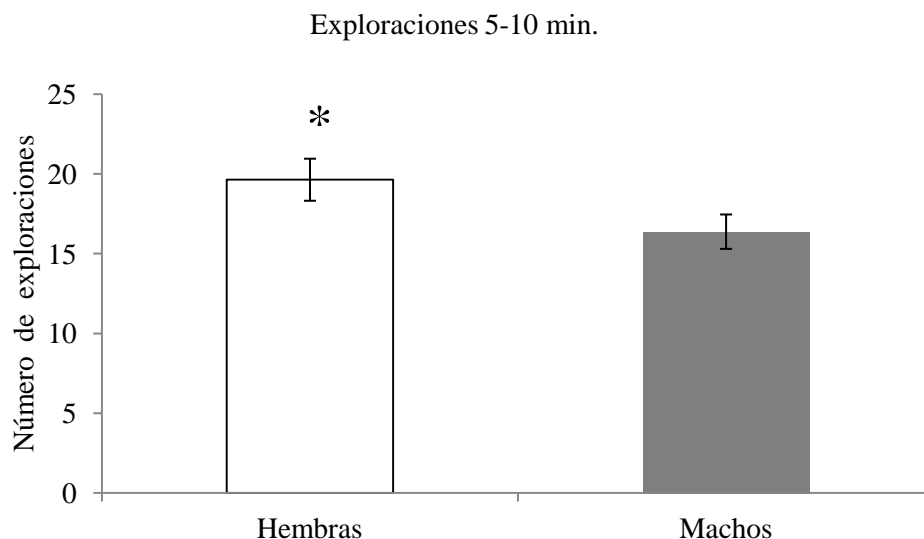


Figura 15.Exploraciones 5-10 min. La gráfica muestra el efecto del sexo sobre las exploraciones durante los segundos 5 minutos de registro en Campo Abierto, EPN 41,42 y43.Los valores son presentados $M\pm ES$, $*p=0.0535$. ISO n= 66, ETOH n=66.

En la siguiente tabla se resumen los resultados de la actividad motriz.

Tabla 9. Resultados Actividad Motriz

Fase de Evaluación/Medida Conductual	Conducta ambulatoria 0-5 min.	Conducta ambulatoria 5-10 min.	Exploraciones 0-5 min.	Exploraciones 5-10 min.
FASE 2 (41,42,43EPN) Parcelas Divididas (PR.Q) Diseños Mixtos A=Tratamiento B=Sexo C=Días de prueba	---	HEMBRAS > MACHOS $p=0.03$	ISO>ETOH $p=0.03$	HEMBRAS > MACHOS $p=0.05$

10. Discusión

El objetivo del trabajo fue explorar los posibles efectos del sexo y del tratamiento prenatal (solución isocalórica o alcohol) sobre las conductas de atención, impulsividad y actividad motriz en la etapa de pre-adolescencia. Las investigaciones enfocadas al estudio de estas conductas durante esta edad son escasos, y más aún aquellos orientados a explorar la presencia de diferencias sexuales en estas conductas, lo cual, en clínica, muestra una casuística diferencial, particularmente en trastornos de conducta como el trastorno con déficit de atención e hiperactividad, antecedente teórico de este proyecto de investigación.

Se ha descrito que la prevalencia del TDAH es mayor durante la niñez y en el sexo masculino. Los niños son más afectados por el TDAH en cualquiera de sus subtipos (hiperactivo-impulsivo, inatento o combinado), en comparación con las niñas. En muestras clínicas el subtipo más frecuente es hiperactivo-impulsivo o combinado tanto en niños como en niñas, mientras que en muestras comunitarias el subtipo inatento es el más frecuente en ambos sexos. Las primeras se refieren a muestras tomadas de referencias hospitalarias y las segundas, son detectadas por los investigadores al momento del estudio y que pueden o no estar diagnosticadas.

Aunque se ha especulado que las niñas padecen con mayor frecuencia el subtipo inatento y los niños el hiperactivo-impulsivo o combinado, en la revisión de literatura no se encontró ninguna investigación que sostuviera esta argumentación; más bien se ha descrito que la diferencia en la prevalencia del subtipo del trastorno depende de la muestra de la que es extraída la información (Biederman et al., 2002, 2005; Graetz et al., 2005; Rammtekar, 2010). La única diferencia sexual en cuanto a síntomas es con respecto a la comorbilidad, se ha reportado que las niñas con TDAH presentan mayor comorbilidad con trastornos de ansiedad mientras que los niños con TDAH presentan mayor comorbilidad con desorden de conducta (Biederman et al., 2002; Levy, 2005) y mayores dificultades sociales en comparación con las niñas TDAH (Graetz et al., 2005). El desorden de conducta “es una serie de problemas comportamentales y emocionales que se presentan en niños y adolescentes. Los problemas pueden involucrar comportamiento impulsivo o desafiante, consumo de drogas o actividad delictiva” (National Library of Medicine EE.UU,

2013). Como grupo TDAH, tanto niños como niñas presentan mayor comorbilidad con otros trastornos en comparación con niños sin el trastorno (Biederman et al., 2005). En general, se han descrito los síntomas de los niños como más disruptivos, sin embargo; las niñas con TDAH son igualmente propensas a presentar los subtipos hiperactivo-impulsivo o combinado, pero con comorbilidad con trastornos distintos al de los niños. Con esta base y para responder a la pregunta de si el sexo es un factor importante en el grado de afectación de las conductas de atención-impulsividad y actividad motriz, se estudió un modelo animal que presenta una alteración funcional en un sistema neuroquímico que se ha descrito está afectado en el TDAH y que además en él se presentan alteraciones conductuales similares a las descritas para este trastorno.

Con relación a los resultados de la prueba de atención-impulsividad, se observó que durante el nivel de ejecución de 2 segundos, de menor demanda atenta y control inhibitorio los sujetos con tratamiento prenatal de alcohol (ETOH) independientemente del sexo, tuvieron mayor número de aciertos y también mayor tiempo de espera en la plataforma durante las comisiones en comparación con los sujetos ISO. El resultado parece sugerir que aunque todas las ratas se desempeñaron correctamente en este nivel (todas alcanzaron el criterio de adquisición) las ratas ETOH tuvieron más aciertos porque esperaron el tiempo necesario antes de emitir la respuesta correcta con mayor frecuencia y esperaron más tiempo antes responder prematuramente, por lo que cometieron menos comisiones. De este resultado se podría inferir que, en este nivel, las ratas ETOH tuvieron mejor control inhibitorio en sus respuestas motoras requeridas para el adecuado desempeño de la tarea, o que en general fueran menos impulsivas que las ratas ISO. Sin embargo; en el nivel de 2 y 3 segundos, los resultados anteriores ocurrieron al revés, ya que en este nivel el grupo ISO tuvo un mayor número de aciertos en comparación con el grupo ETOH, mientras que este último cometió mayor número de comisiones en comparación con el grupo ISO. Es decir, los déficits causados por el tratamiento prenatal se hicieron evidentes sólo cuando el nivel de dificultad de la prueba aumentó. Por otra parte, en ambos grupos se observó un aumento de comisiones asociado al incremento de dificultad de la prueba, pero sólo en el grupo ETOH este resultado fue significativo. Es decir que las comisiones del grupo ISO se mantuvieron más estables que las del grupo ETOH en la transición de un nivel a otro. Además entre las hembras de cada grupo este resultado fue significativo, las

hembras del grupo ETOH cometieron más comisiones que las hembras del grupo ISO. Lo anterior parece implicar que a medida que aumenta la demanda de atención y control de impulsos, la discriminación de las diferencias conductuales entre los sujetos de un tratamiento y otro se hace más evidente, siendo el grupo ETOH en el que se manifiesta un déficit en el desempeño de la tarea.

Es posible que la ausencia de diferencias en los indicadores conductuales entre los 2 grupos evaluados en el nivel de 2 segundos indique que este nivel no sea lo suficientemente demandante como para discriminar el efecto del tratamiento prenatal sobre las conductas evaluadas, ya que los déficits causados por el tratamiento prenatal se hicieron evidentes sólo en el nivel de mayor demanda. En otros paradigmas conductuales como el 5CSRTT (5 choice serial reaction time task, ver cuadro 4), (Robinson, 2009) y en el SSRT (stop signal reaction time, ver cuadro 4) (Eagle, Bari y Robbins, 2008), implican entrenamientos de al menos un mes. Además en el 5CSRTT el sujeto debe atender a un estímulo visual y escoger entre 5 opciones, mientras que en la prueba utilizada en este proyecto el sujeto debe atender a un estímulo auditivo y dirigirse hacia un único objetivo. Por otra parte en el SSRT debe aprender a responder ante un estímulo visual que le indica dónde responder, respuesta que debe alternar entre 2 opciones; mientras que en la presencia de un segundo estímulo debe inhibir esta respuesta aprendida. La diferencia principal entre estos dos paradigmas tan parecidos estriba en que en el 5CSRTT lo mismo que en el paradigma conductual utilizado en este trabajo el sujeto debe *esperar* para responder o *inhibir* la respuesta y eso es lo que se mide, qué tanto puede esperar, mientras que en el SSRT, el sujeto debe *cancelar o detener* una respuesta ya empezada (Robinson et al., 2009). Debido al interés de este trabajo por explorar los efectos del tratamiento y del sexo sobre las conductas indicadas antes de la adolescencia, el paradigma conductual utilizado para tal efecto considera tiempos de espera discriminantes de una afectación, pero de entrenamiento rápido.

La impulsividad no es un constructo unitario, sino un conjunto de diversos elementos posibles de observar y registrar (Evenden, 1999):

-Tiempo de Reacción: considerado como la preparación del sujeto para la emisión de la respuesta esperada

-Respuestas Prematuras: implica la ejecución de la conducta en sí; se manifiesta como la emisión anticipada de la respuesta esperada y es por ende una respuesta no reforzada por no ser acertada.

-Elección impulsiva: implica la evaluación del resultado obtenido, medido por la elección entre un reforzador grande que requiere un retraso y uno chico que es inmediato.

El tiempo de reacción y las respuestas prematuras son considerados por la autora citada como elementos de la impulsividad motora y la elección impulsiva como parte de la impulsividad cognitiva, las cuales se describieron con mayor detalle en el apartado correspondiente a sintomatología. En el presente trabajo se registraron los 2 primeros elementos. Como se describe en el párrafo anterior, los tiempos de reacción están relacionados con la preparación del sujeto para responder, lo cual necesariamente implica un componente atencional. En la tarea utilizada en este experimento, el tipo de atención que se evalúa es la atención sostenida, definida como el estado de preparación para detectar y responder a ciertos pequeños cambios que ocurren al azar durante un intervalo de tiempo en el ambiente. Es necesario que el sujeto mantenga su atención durante cierto tiempo y esté listo para responder ante un estímulo de aparición variable. Se ha descrito que el substrato neurofisiológico de este tipo de atención recae particularmente sobre la formación reticular. Por otra parte la respuesta prematura está relacionada con la ejecución de la respuesta en sí, mediada en gran parte por el sistema nigro-estriado-dopaminérgico. Es posible que no se hayan encontrado diferencias en los tiempos de reacción y en la omisión de respuestas (considerados como índices de atención) pero sí en las comisiones (respuestas prematuras, consideradas como índice de impulsividad) entre los sujetos con diferente tratamiento prenatal porque este afecta más al sistema nigroestriado y por ende a las respuestas prematuras, que al sistema atencional que implica tanto la vigilancia como la atención sostenida y dividida, relacionadas con formación reticular, partes de la corteza prefrontal medial, núcleo pulvinar del tálamo y corteza principalmente (Ver Tabla 4). Si bien es cierto que para orientar la atención hacia estímulos relevantes, el sistema atencional está compuesto de estructuras implicadas en la motivación o el control motor (elementos también relacionados con impulsividad e hiperactividad), es posible que los circuitos que conforman junto con otras estructuras son diferentes para atención y para control inhibitorio y de ahí que lo que afecta a un circuito no afecte del mismo modo al otro.

Pattij et al., (2007) reportan que con un paradigma 5 choice serial reaction time task y con infusión de antagonistas D2 en NAcc, core y shell se incrementa los tiempos de reacción en respuestas correctas y el número de omisiones sin alterar respuestas prematuras, mientras que la infusión de antagonistas D1 en core y Shell disminuye las respuestas prematuras, además sólo el antagonista D2 en core y en menor medida en shell, revierte los efectos de la administración de anfetamina sobre el incremento de respuestas. Lo cual parece sugerir una diferenciación en el substrato neural de las respuestas prematuras como del tiempo de reacción.

Hasta ahora se han discutido los hallazgos con respecto al efecto del tratamiento sobre las conductas de atención-impulsividad. Ahora, con respecto al efecto del sexo sobre estas conductas, se observaron 2 hallazgos principales, en la prueba de atención-impulsividad, las hembras ETOH tuvieron un número significativamente mayor de comisiones en comparación que las hembras ISO. Además considerando las omisiones en total (de ambos niveles), las hembras como grupo, independientemente del tratamiento, cometieron más omisiones en comparación con los machos, sin que este fenómeno afectara el desempeño de las hembras en la prueba. Lo anterior parece indicar que aunque las hembras tiendan a presentar mayor falta de atención al estímulo auditivo para responder, no muestran menor frecuencia de respuestas correctas o comisiones que los machos y que esta conducta trasciende al tipo de tratamiento recibido. Es posible que exista una diferencia en el procesamiento de la información basada en las diferencias sexuales cerebrales, que se manifieste en la diferencia observada en los errores de omisión en esta prueba. la teoría de la selectividad de la información plantea que las mujeres tienden a procesar información de una forma más comprensiva que los hombres, seleccionando tanto la información relevante como la irrelevante y detallada, de una forma más completa y extensa, mientras que en los hombres el procesamiento es más rápido y eficiente, pero menos detallado (Meyers-Levy y Maheswaran, 1991). En animales también se han reportado diferencias sexuales en el procesamiento de la información espacial, Roof y Stain (1999), reportaron que en el laberinto acuático, las hembras tardan más tiempo en encontrar la plataforma en comparación con los machos, pero, al agregarse señales que la rata pueda usar para orientarse y encontrar con mayor velocidad la plataforma, estas diferencias desaparecen. Así, es posible que los errores de omisión sean la manifestación de las diferencias sexuales

en el procesamiento de la información, el cual no se altera por el tratamiento de alcohol prenatal.

Con base en lo anterior, se puede decir que de las conductas evaluadas (atención e impulsividad) el alcohol prenatal incrementa la impulsividad aparentemente de manera independiente del sexo; sin embargo, dado que la interacción sexo X tratamiento fue significativa y las diferencias sólo se presentaron entre hembras de diferente tratamiento, se sugiere una mayor sensibilidad de las hembras a los efectos del alcohol prenatal sobre el control inhibitorio, al menos en su manifestación durante la pre-adolescencia. El alcohol prenatal no parece haber afectado la atención de los animales, medida a través de las omisiones de respuesta, lo cual sugiere que impulsividad y atención no están necesariamente relacionadas con el mismo substrato neural porque si así fuese, el alcohol además de afectar la impulsividad también hubiera afectado la atención, lo cual no sucedió. Sin embargo; la atención sí fue influida por el sexo, lo cual implica una diferenciación sexual en la atención que no es afectada por el alcohol, ya que ambos grupos de hembras (ISO y ETOH) tuvieron más omisiones, sin que esto haya afectado su desempeño en la tarea, medido a través de los aciertos.

Con respecto a la ausencia de diferencias sexuales (tanto en el grupo ISO como en el ETOH) en la conducta de impulsividad antes de la pubertad, es probable hallar su explicación en el efecto activador de las hormonas. En el estudio de Jenstch y Taylor (2003) con un paradigma 5CSRTT, se observó que hembras gonadoctemizadas tuvieron mayores respuestas prematuras que hembras intactas, mientras que machos gonadoctemizados tuvieron menores respuestas prematuras versus machos intactos, sin la presencia de diferencia sexual en la eficacia. Lo anterior pareciera sugerir que en las hembras las hormonas femeninas modularan de algún modo la respuesta prematura, ya que al extraer las gónadas estas respuestas se incrementan, mientras que la testosterona en los machos pareciera incrementarlas, ya que al disminuir su influencia, estas respuestas disminuyen también. Sin la influencia determinante de estas hormonas antes de la pubertad, momento en que se manifiesta su rol activador, las diferencias sexuales en la impulsividad podrían no manifestarse, lo que de hecho se observó en el presente trabajo y lo que coincide con el estudio de Burton y Fletcher (2012) que con un paradigma 2CSRTT (una variación del 5CSRTT, en vez de 5 tiene solo 2 opciones de elección por lo que el criterio de

adquisición se alcanza en poco tiempo:16 sesiones a partir del día 25 EPN) tampoco encontraron diferencias sexuales en impulsividad en sujetos menores de 40 días de EPN, pero sí en sujetos adultos, en este estudio las hembras adultas fueron más impulsivas que los machos.

El único resultado donde interactúan el sexo y el tratamiento prenatal indicó que las hembras con tratamiento prenatal del alcohol tuvieron un mayor número de comisiones en el nivel de 2&3 segundos en comparación que las hembras sin este tratamiento, este efecto no se observó en los machos. Se ha reportado que la administración de alcohol prenatal (administrado del día 7DG a termino con dieta líquida del 10% etanol en 0.125 de sacarina como único líquido disponible) produce una reducción de reflejos peneanos en las crías macho de 100 días de EPN (Chen y Smith, 1979). Hard et al. (1984) reportaron que con una solución líquida con 16% de alcohol como único líquido disponible durante toda la gestación, se observó un incremento de respuestas sexuales femeninas (lordosis) en las crías macho de 90 EPN con tratamiento prenatal de alcohol en comparación de machos sin este tratamiento; no obstante, no se afectó la conducta sexual propiamente masculina. También se ha descrito que la administración de alcohol prenatal (administrado del día 14DG a termino con dieta líquida del 35% de alcohol) produce disminución del nivel de testosterona en las crías macho versus las crías sin este tratamiento prenatal durante los DG 18 y 19 (McGivern et al., 1988). Por otra parte Ahmed et al. (1991) reportaron que en crías, tanto hembras como machos de 14-31 EPN, expuestas prenatalmente a alcohol (dieta líquida con 5% de alcohol administrada del día 8DG a termino) se observó una disminución del tamaño del área preóptica medial en comparación con crías sin el tratamiento. Ward et al. (2002) reportan que el tratamiento prenatal de alcohol (36% en dieta líquida del DG 10 a termino) provocó una disminución de los niveles post natales de testosterona en las crías macho 21 días de EPN. En conjunto los estudios anteriores ponen de manifiesto la influencia del alcohol prenatal sobre la diferenciación sexual, particularmente en la conducta sexual y el sistema neuroendocrino. Es posible que además de alterar las conductas sexuales de los machos, también afecte otro tipo de conductas, en este caso las relacionadas con la impulsividad. Si la extracción de las gónadas masculinas con la consecuente disminución de los niveles de testosterona en machos disminuye las respuestas prematuras (Burton y Fletcher, 2012) es posible que la alteración de los niveles de

testosterona por medio del tratamiento con alcohol prenatal, tenga el mismo efecto en los machos y se explique así el resultado observado en este estudio sobre la ausencia de diferencias entre machos en el número de comisiones. De cualquier manera, parece ocurrir un efecto diferencial del alcohol durante la vida gestacional entre machos y hembras, ya que en ellas si hubo un efecto del tratamiento.

En cuanto a la actividad motriz no se observan diferencias sexuales en ninguno de los 2 grupos, lo cual es similar a los resultados observados en sujetos normales durante la primera fase de registro (22-24EPN). Sin embargo, durante la segunda fase de registro (42-44), se observa mayor actividad de las hembras, sin importar el tratamiento, en comparación con los machos, lo cual también se observa en sujetos normales. Nuevamente es probable que las diferencias sexuales manifestadas durante la segunda fase de evaluación están relacionadas con el rol activador de las hormonas, y que la administración de alcohol prenatal no altere este factor.

Es posible que campo abierto sea una situación novedosa ante la cual respondan diferencialmente machos y hembras y en ello se encuentre la explicación del resultado anterior. Padilla et al. (2009) compararon actividad motriz total (ambulaciones, velocidad de desplazamiento, exploraciones en 2 sesiones de campo abierto) y actividad ante una situación novedosa (radio de actividad de la primera y segunda sesión de campo abierto) entre hembras y machos EPN 40, sin embargo; no encontraron diferencias sexuales en la actividad durante la situación novedosa, pero sí en la actividad motriz total, donde las hembras tuvieron mayor número de exploraciones que los machos. Además la mayor exploración de las hembras predijo un mejor escape en un paradigma de desesperanza aprendida, lo cual podría implicar una mejor adaptación ante una situación tan novedosa como aversiva.

La exposición ante una situación novedosa también se ha estudiado con el paradigma novel object recognition (reconocimiento de un objeto novedoso, donde se coloca al sujeto en una cámara con 2 objetos y se le permite familiarizarse con ellos, una vez habituado se cambia uno de los objetos y se registra la respuesta del sujeto ante el nuevo objeto (Cyrenne y Brown, 2011-A). Bajo este Paradigma, (Cyrenne y Brown, 2011-A, B) reportan que durante la adolescencia media (EPN 40) los machos tienen mayor preferencia por el objeto novedoso en comparación con las hembras, es decir, pareciera que las hembras ese adaptan

con mayor facilidad al objeto novedoso y lo exploran menos; sin embargo esta diferencia desaparece cuando los sujetos son tratados con antagonista de gonadotrofina liberadora de hormonas (Antide), los machos tratados disminuyen su preferencia por el objeto novedoso en comparación con los machos control; mientras que no hay diferencias en la preferencia del objeto novedoso de hembras control y hembras tratadas con el antagonista (Cyrenne y Brown, 2011-B); lo anterior tiene su explicación en que la testosterona durante la adolescencia media debe jugar un papel importante en la modulación de la respuesta ante un objeto novedoso, ya que cuando se inhibe su actividad a esta edad, las diferencias observadas normalmente desaparecen, al no presentarse este efecto en hembras tratadas y hembras control, es posible que las hormonas femeninas no jueguen el mismo papel en la respuesta de las hembras. Además los autores refieren que los resultados no pudieran explicarse con base en alteraciones pronunciadas en el circuito formado por el hipocampo (al parecer implicado en la integración de las señales neuronales relacionadas con la novedad, la información sobresaliente y la motivación orientada a metas, Lisman y Grace 2005) ya que de estar alterado los sujetos con tratamiento de Antide no hubieran podido diferenciar entre el objeto nuevo y el familiar, lo que no sucedió, es decir que la alteración tendría más que ver con la interacción sistema dopaminérgico-sistema neuroendocrino, que con el circuito área tegmental ventral-hipocampo. A los 28 días de edad (adolescencia inicial) no se observan las diferencias sexuales descritas con respecto a la preferencia del objeto novedoso (Cyrenne y Brown, 2011-A).

En un estudio sobre interacción social, Vetter-O'Hagen y Spear (2012) encontraron que machos gonadectomizados (EPN, 23 o 70) y evaluados EPN 79, pasaban menos tiempo en conductas de investigación social (olfatear al compañero) y más tiempo en conductas de contacto (encimarse o pasar debajo del compañero), sin importar la edad de la cirugía. Los autores describen que las conductas de contacto más típicas de la adolescencia, mientras que las de investigación lo son de la edad adulta, por lo que la extracción de las gónadas pudo retrasar la madurez de estas conductas de estos machos.

Nuevamente se corrobora el rol de las hormonas durante la adolescencia media, sobre las conductas ante una situación u objeto novedoso y también de interacción social, lo que puede respaldar los resultados encontrados en esta investigación, la ausencia de

diferenciase sexuales en conductas motrices en la adolescencia inicial y la diferencia de efecto del rol activador hormonal para hembras y machos durante la adolescencia media.

Empero, un resultado para nada esperado es la menor cantidad de exploraciones pero no de ambulaciones durante los primeros 5 minutos de registro por parte de los sujetos con tratamiento prenatal de alcohol a partir del día 42 EPN, ya que en estudios anteriores se ha observado un mayor número de exploraciones en machos con este mismo tratamiento en comparación con sus controles del mismo sexo (Juárez et al., 2013). Existen 3 estudios que reportan un menor número de exploraciones en sujetos con tratamiento de 6-OHDA en comparación con controles, hasta el día 30 EPN, Abel (1979) con tratamiento prenatal de alcohol v.i 4 o 6 g/kg; 1979; Concannon y Schechter (1983) con admon. 6-OHDA i.c y Fink y Smith (1980) con microinyecciones en el hipotálamo. Se ha reportado que sujetos tratados prenatalmente con alcohol son hiperresponsivos al estrés en comparación con sujetos sin el tratamiento, es decir que presentan mayor actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, reflejado en el aumento de niveles de corticosterona, ante una situación estresante (Weinberg, 1988; Ogilvie y Rivier 1997). Es posible que la situación de campo abierto haya sido una condición más estresante para los sujetos con tratamiento con alcohol que para los controles y a ello se deba su menor cantidad de exploraciones.

Estudiar las diferencias sexuales es una tarea tan interesante como escabrosa, ya que así como existen diversos acuerdos sobre ellas, también existen muchas discrepancias, por lo que llegar a una conclusión sobre estas, en cualquier tipo de conducta evaluado es un gran reto, ya que como en todo proceso cerebral, convergen sobre este fenómeno muchos otros, como las diferencias individuales tanto biológicas como sociales, sin embargo; su estudio en el nivel básico tanto neurobiológico como conductual, será base para muchas más investigaciones que ayuden a esclarecer el panorama actual de estas diferencias tanto en salud como en enfermedad.

11. Conclusiones

Los resultados de esta investigación indican que no hay diferencias sexuales en las conductas de impulsividad, atención y actividad motriz en el grupo sin tratamiento prenatal de alcohol, por lo que se apoyó una de las hipótesis.

El tratamiento prenatal con alcohol incrementó el número de comisiones en los animales independientemente del sexo, lo cual apoya que una disfunción del sistema dopaminérgico incrementa la impulsividad; no obstante, esto no ocurrió para los parámetros de atención y actividad motriz.

También se esperaba que el tratamiento prenatal con alcohol produjera efectos dependientes del sexo, lo cual sólo fue apoyado parcialmente, ya que cuando se compararon machos y hembras con alcohol prenatal, las diferencias no fueron significativas en ningún parámetro, pero al comparar el número de comisiones realizadas en la prueba de 2-3 seg, las hembras con alcohol prenatal presentaron valores superiores a los de las hembras con tratamiento prenatal de solución isocalórica. Esto sugiere que el tratamiento prenatal con alcohol, afecta más a las hembras que a los machos, al menos en los mecanismos que regulan el control inhibitorio manifestado a través de la conducta impulsiva.

Diferencias sexuales fueron observadas tanto en el número de omisiones como en la actividad motriz independientemente del tratamiento prenatal, lo que indicó que las hembras fueron más inatentas y mostraron mayor actividad que los machos, independientemente de ser portadores de una alteración del sistema dopaminérgico. No obstante, en la actividad motriz, la diferencia sólo ocurrió en la segunda parte de la exposición a la prueba de campo abierto, lo que sugiere que los machos se adaptaron más rápidamente al ambiente novedoso.

Finalmente, cuando incrementó la demanda cognitiva de la prueba (de 2 a 2-3 seg para que se presentara el tono), los animales con tratamiento prenatal con alcohol incrementaron el número de comisiones independientemente del sexo, lo cual sugiere que una alteración del sistema dopaminérgico hace más evidente la impulsividad cuando la situación es más demandante, o bien se manifiestan fallas en la flexibilidad cognitiva.

12. Referencias

- Abel, E.L. (1979) Prenatal effects of alcohol on open –field behavior, step-down latencies and “sleep time”. *Behavioral and Neural Biology*, 25(3):206-10.
- Afifi, A. y Bergman, R.2ª Ed.(2005) Neuroanatomía funcional. Texto y atlas. McGrawHill: México.
- Ahmed, I., Shryne, J.E., Gorski, R.A., Branch, B.J. y Taylor, A.N (1991) Prenatal Ethanol and the Prepubertal Sexually Dimorphic Nucleus of the Preoptic Area. *Physiology and Behavior*, 49: 427-432
- American Psychiatric Assosiation (2008). *Diagnosed and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM IV*. USA: American Psychiatric Assosiation.
- Andersen, S. y Teicher, M (2000). Sex differences in dopamine receptors and their relevance to ADHD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* , 137-141.
- Anker, J., Gliddon, L. y Carroll, M.(2008). Impulsivity on a Go/No-go task for intravenous cocaine or food in male and female rats selectively bred for high and low saccharin intake. *Behavioural Pharmacology* , 615-629.
- Arce, E. y Santisteban, C. (2006). Impulsivity: a review. *Psicothema* , 213-220.
- Becker, J.B (2009). Sexual Differentiation of Motivation: a novel mechanism? *Hormones and Behavior* ; 55(5): 646–654.
- Berger, D. y Sagvolden, T (1998). Sex differences in operant discrimination behaviour in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavioral Brain Reserch* , 73-82.
- Biederman,J., Mick, E., Faraone, S., Braaten, E., Doyle, A.,Spencer,T., Wilens, T.,Frazier, E., y Johnson, M.A (2002) Influence of Gender on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children Referred to a Psychiatric Clinic. *American Journal of Psychiatry*, 159:36-42.
- Biederman,J., Kwon, A., Aleardi, M., Chouinard, V-A., Marino, T., Cole, H. y Mick, E., Faraone, S (2005) Absence of Gender Effects on Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Findings in Nonreferred Subjects. *American Journal of Psychiatry*, 162:1083-1089.
- Blizard, D., Lippman, R. y Chen, J. (1975) Sex differences in Open-Field behavior in the rat: the inductive and activational role of gonadal hormones. *Physiology and Behavior*, 14:601-608.

- Bromberg-Martin, E.S. y Hikosaka, O (2009) Midbrain Dopamine Neurons Signal Preference for Advance Information about Upcoming Rewards. *Neuron* 63, 119–126.
- Bucci, D., Hopkins, M. E., Keene, C. S., Sharma, M. y Orr, L. E (2008). Sex differences in learning and inhibition in spontaneously hypertensive rats. *Behavioural Brain Research* , 27–32.
- Burd, L., Klug, M.G., Martsolf, J.T. y Kerbeshian, J. (2003) Fetal alcohol syndrome: neuropsychiatric phenomics. *Neurotoxicology and Teratology*, 25(6): 697-705
- Burton, C., y Fletcher, P.J. (2012) Age and sex differences in impulsive action in rats. The role of dopamine and glutamate. *Behavioral Brain Research*, 230: 21-33.
- Butters, N.S., Gibson, M.A., Reynolds, J.N., Brien, J.F. (2000) Effects of chronic prenatal ethanol exposure on hippocampal glutamate release in the postnatal guinea pig. *Alcohol*, 21(1):1-9.
- Carr, D. y Sesack, S. (2000) Projections from Rat Prefrontal Cortex to the Ventral Tegmental Area: Target Specificity in the Synaptic Associations with Mesoaccumbens and Mesocortical Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 20(10): 3864-3873.
- Carneiro, L.M., Diógenes, J.P., Vasconcelos, S.M., Arago, G.F., Noronha, E.C. y Gomes, P.B., Viana, G.S (2005) Behavioral and neurochemical effects on rat offspring after prenatal exposure to ethanol. *Neurotoxicology and Teratology*, 27(4): 585-92.
- Castellanos, X. (2001) Neuroimaging Studies of ADHD. En *Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience*. Solanto, M., Arnsten, A., & Castellanos, X. (Eds.) USA: Oxford University Press.
- Catlin, M.C., Abdollah, S. y Brien, J.F. (1993) Dose-dependent effects of prenatal ethanol exposure in the guinea pig. *Alcohol*, 10(2):109-15.
- Chen, J.J. y Smith, E.R (1979) Effects of perinatal alcohol on sexual differentiation and open field behavior in rats. *Hormones and Behavior* 13: 219-23.
- Choong, K.-C. y Shen, R-Y. (2004). Methylphenidate Restores Ventral Tegmental Area Dopamine Neuron Activity in Prenatal Ethanol-Exposed Rats by Augmenting Dopamine Neurotransmission. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* , 444–451.

- Concannon, J., y Schechter, M. (1979)Hyperactivity in developing rats: sex differences in 6-hydroxydopamine and amphetamine effectsd .*Pharmacology, Biochesmitry and Behavior*, 14:5-10.
- Concannon, J., y Schechter, M. (1983) Open field behavior in dopamine-depleted rat pups and their mothers. *Pharmacology, Biochesmitry and Behavior*, 18:285-287.
- Crittenden, J.R. y Graybiel, A.M (2011) Basal ganglia disorders associated with imbalances in the striatal striosome and matrix compartments. *Frontiers in neuroanatomy*, 5:59,1-25.
- Cyrenne, D-L. y Brown, G. (2011A) Ontogeny of Sex Differences in response to novel objects from adolescence to adulthood in Lister-Hooded rats. *Developmental Psychobiology*, 53:640-646.
- Cyrenne, D-L. y Brown, G. (2011B) Effects of suppressing gonadal hormones on response to novel objects in adolescent rats. *Hormones and behavior*, 60: 625-631.
- Dalley, J., Mar, A., Economidou, D. y Robbins, T. (2008). Neurobehavioral mechanisms of impulsivity:fronto-striatal systemas and functional neurochemistry. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 250-260.
- Dellu-Hagedorn, F. (2006). Relationship between impulsivity, hyperactivity and working memory: a differential analysis in the rat. *Behavioral and brain functions*, 2(10).
- DeLong, M.R (2000) The Basal Ganglia en Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. 4th Ed. (2000) Principles of Neural Science.USA: McGrawHill.
- Di Chiara G. (Ed.) (2002) Dopamine in CNS. New York: Springer.
- Doig, N.M., Moss,J. y Bolam, J.P (2010). Cortical and Thalamic Innervation of Direct and Indirect Pathway Medium-Sized Spiny Neurons in Mouse Striatum. *The Journal of Neuroscience*, 30(44):14610–14618
- Eagle, D., Bari, A. y Robbins, T.W (2008). The neuropsychopharmacology of action inhibition: cross-species translation of the stop-signal and go/no go tasks.*Neuropharmacology*, 199:439-456.
- Evenden. (1999) Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, 146:348-361
- Feldman,R; Meyer,J. y Quenzer,L. (1997)Principles of neuropsychopharmacology. Sinuaer Associates, Inc., Publishers: Massachusetts.
- Fink, J.S. y Smith, G.P. (1980).Mesolimbicocortical dopamine terminal fields are necessary for normal locomotor and investigatory exploration in rats. *Brain Research*, 199(2):359-84.

- Floresco, S.B. (2007) Dopaminergic regulation of limbic-striatal interplay. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 32(6):400-11.
- Floresco, S.B., Blaha, C.D., Yang, C.Y. y Phillips, A.C (2001) Modulation of Hippocampal and Amygdalar-Evoked Activity of Nucleus Accumbens Neurons by Dopamine: Cellular Mechanisms of Input Selection. *The Journal of Neuroscience*, 21(8):2851–2860
- Floresco, S.B., Todd C.L. y Grace, A.A (2001) Glutamatergic Afferents from the Hippocampus to the Nucleus Accumbens Regulate Activity of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 21(13):4915–4922
- Furchtgott, E., Wechkin, S. y Dees, J. (1961) Open field exploration as a function of age. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 42:386-388.
- Gaub, M. y Carlson, C (1997). Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1036-1045.
- González Garrido, A. y Ramos Loyo, J. (2006). *La atención y sus alteraciones: del cerebro a la conducta*. México: Manual Moderno.
- Guerra, J.M., y Cinca, J (2007). Ritmo sinusal normal. Nuevos conceptos anatómicos y fisiológicos del nódulo sinusal. Corriente If. *Revista Española de Cardiología Suplemento*, 7:26D-31D
- Goodlett, C.R., Horn, K.H. y Zhou, F.C (2005). Alcohol teratogenesis: mechanisms of damage and strategies for intervention. *Experimental Biology and Medicine*, 230(6):394-406
- Goodrick, C. (1971) Variables affecting free exploration responses of male and female wistar rats as a function of age. *Developmental Psychology*, 4:440-446.
- Goto, Y., Otani, S. y Grace, A (2007). The Yin and Yang of Dopamine Release: A New Perspective. *Neuropharmacology*, 53(5): 583–587.
- Graetz, B., Sawyer, M. y Baghurst, P (2005). Gender differences among children with DSM-IV. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 159-168.
- Grace, A.A (2001) Psychostimulant Actions on Dopamine and Limbic System Function: Relevance to the Pathophysiology and Treatment Of ADHD. En Solanto, M., Arnsten, A., & Castellanos, X. (Eds) *Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience*. USA: Oxford University Press.

- Guerri, C. (1998) Neuroanatomical and neurophysiological mechanisms involved in central nervous system dysfunctions induced by prenatal alcohol exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22(2): 304-12.
- Gulledge, A.T y Jaffe, D.V (1998) Dopamine Decreases the Excitability of Layer V Pyramidal Cells in the Rat Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 18(21):9139–9151
- Haines, D. (2003). *Principios de Neurociencia*. España: Elsevier.
- Hausknecht, K. A., Acheson, A., Farrar, A. M., Kieres, A. K., Shen, R.-Y. y Richards, J. B. (2005). Prenatal Alcohol Exposure Causes Attention Deficits in Male Rats. *Behavioral Neuroscience*, 302–310.
- Randall, S. y Hannigan, J.H. (1999). In Utero Alcohol and Postnatal Methylphenidate: Locomotion and Dopamine Receptors. *Neurotoxicology and Teratology*, 21(5):587-593.
- Hard, E., Dahlgren, L., Engel, J., Larsson, K., Liljequist, S., Lindh, A-S. y Musi, B. (1984) Development of sexual behavior in prenatally ethanol exposed rats. *Drug and Alcohol Dependence*, 14: 51-61
- Hasson, R. y Goldenring Fine, J. (2012) Gender differences among children with ADHD on Continuous Performance Tests: A Meta-Analytic Review. *Journal of Attention Disorders*, XX(X) 1-9.
- Hess, E. J., Collins, K. A. y Wilson, M. C. (1996) Mouse Model of Hyperkinesia Implicates SNAP-25 in Behavioral Regulation. *The Journal of Neuroscience*, 3104-3111.
- Heijtz, R., Beraki, S., Scott, L., Aperia, A. y Forsberg, H. (2002). Sex differences in the motor inhibitory and stimulatory role of dopamine D1 receptors in rats. *European Journal of Pharmacology*, 97-104.
- Hromádka, T. y Anthony, Z. (2007). Toward mechanisms of auditory attention. *Hearing Research*, 180-185.
- Jensen, V., Rinholm, J.E., Johansen, T., Medin, T., Storm-Mathisen, Sagvolden, T., Hvalby, O., y Bergersen, L.H. (2009). N-Methyl-d-Aspartate receptor subunit dysfunction at hippocampal glutamatergic synapses in an animal model of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Neuroscience*. 158, 353-364.
- Jentsch, D., y Taylor, J. (2003) Sex-related differences in spatial divided attention and motor impulsivity in rats. *Behavioral Neuroscience*, 117:76-83.

- Juárez, J., Muñoz-Villegas, P. Guerrero-Álvarez, A. y Flores-Ocampo, P. (2013) Assessing Impulsivity in Prepubertal Male Rats: A Novel Device and Method to Assess Motor and Cognitive Impulsivity. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 21 (4) 315–322.
- Koot, S., van den Bos, R., Adriani, W. y Laviola, G. (2009) Gender differences in delay-discounting under mild food restriction. *Behavioral Brain Research*, 200: 134-143.
- Kopin, I.J., White, J.H. y Bankiewicz, K. (1988). A New Approach to Biochemical Evaluation of Brain Dopamine Metabolism. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 8:2, 171-179.
- Krain, A. y Castellanos, X. (2006). Brain development and ADHD. *Clinical Psychology Review*, 433–444.
- Lechan, R.M., Nestler, J.L., Jacobson, S. y Reichlin, S. (1980) The hypothalamic “tuberoinfundibular” system of the rat as demonstrated by horseradish peroxidase (HRP) microiontophoresis. *Brain Research*, 195(1): 13-27
- Leo, D., Sorrentino, E., Volpicelli, F., Eyman, M., Greco, D., Viggiano, D. di Porsio, U. y Perrone-Capano, C. (2003). Altered midbrain dopaminergic neurotransmission during development in an animal model of ADHD. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 27, 661-669.
- Levy, L., Hay, D., Bennett, K. y McStephen, M. (2005). Gender Differences in ADHD Subtype Comorbidity. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44:4, 368-376.
- Liu, J., Zubieta, J.K. y Heitzeg, M. (2012) Sex differences in anterior cingulate activation during impulse inhibition and behavioral correlates. *Psychiatry Research*, 201:54-62
- Lisman, J.E. y Grace, A. (2005) The hippocampal-VTA Loop: controlling the entry information into Long Term Memory. *Neuron*, 46 (2): 703-713.
- Makris, N., Buka, S.L., Biederman, J., Papadimitriou, G.M., Hodge, S.H., Valera, E.M., Brown, A.B., Bush, G., Monuteaux, M.C., Caviness, V.S., Kennedy, D.N. y Seidman, L.J (2007) Cortical Thinning of the Attention and Executive Function Networks in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Cerebral Cortex*, 17:1364-1375.
- Martel, M., Klump, K., Nigg, J., Breedlove, M. y Sysk, C. (2009). Potential hormonal mechanisms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Major Depressive Disorder: A new perspective. *Hormones and Behavior* 465–479, 465–479.

- Masuo, Y., Ishido, M., Morita, M. y Oka, S. (2004). Effects of Neonatal Treatment with 6-Hydroxydopamine and Endocrine Disruptors on Motor Activity and Gene Expression in Rats. *Neural plasticity*, 59-76.
- Masur, J. (1972) Sex differences in “emotionality” and behavior of rats in the Open-Field. *Behavioral Biology*, 7: 749-754.
- Masur, J., Schutz, M.T. y Boernger, R. (1980) Gender differences in open field behavior as a function of age. *Developmental Psychobiology*, 13(2): 105-110.
- McGivern, R., Raum, W.J, Salido, E. y Redei, E. (1988) Lack of prenatal testosterone surge in fetal rats exposed to alcohol: alterations in testicular morphology and physiology. *Alcoholism: Clinical and experimental research*, 12(2):243-247.
- Meneses Ortega, S. (2006) Bases Neurofisiológicas de la atención. En González Garrido, A., & Ramos Loyo, J. (eds.) *La atención y sus alteraciones: del cerebro a la conducta*. México: Manual Moderno.
- Meyers-Levy, Joan y Maheswaran, Durairaj (1991) Exploring differences in males' and females' processing strategies. *Journal of Consumer Research*, 18 (1):63-70.
- Miller, F., Heffner, T., Kotake, C. y Seiden, L. (1981) Magnitud and duration of hyperactivity following neonatal 6-hydroxydopamine is related to the extent of brain dopamine depletion. *Brain Research*, 229: 123-132.
- Moeller, G., Barratt, E., Dougherty, D., Schmitz, J. y Swann, A. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, 1783-1793.
- Moran-Gates, T., Zhang, K., Baldessarini, R.J. y Frank I.T (2005) Atomoxetine blocks motor hyperactivity in neonatal 6-hydroxydopamine-lesioned rats: implications for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 439-444.
- Muir, J. (1996). Attention and stimulus processing in the rat. *Cognitive Brain Research*, 215-225.
- Muñoz Villegas, P. y Juárez González, J. (2010) *Actividad locomotriz, conducta impulsiva y niveles de dopamina en Núcleo Accumbens y Corteza Prefrontal en ratas prenatalmente expuestas al alcohol*. (Tesis de maestría inédita). Universidad de Guadalajara, México.
- National Library of Medicine, NHL (2013) Trastorno de Conducta. National Institutes of Health, NIH: USA.

- Ogilvie, K. y Rivier, C. (1997). Prenatal Alcohol Exposure Results in Hyperactivity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis of the Offspring: Modulation by Fostering at Birth and Postnatal Handling. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 12(5):647-652.
- Ovtscharoff, W., Eusterschulte, B., Zienecker, R., Reisert, I. y Pilgrim, C.(1992). Sex differences in densities of dopaminergic fibers and GABAergic neurons in the prenatal rat striatum. *Journal of comparative neurology*, 323(2):299-304.
- Padilla, E., Baret, D., Shumake, K. y Gonzalez-Lima, F. (2009) Strain, sex and open field behavior: factors underlying the genética susceptibility to helplessness. *Behavioral Brain Research*, 201 (2):257-264.
- Pattij, T., Janssen, M.C., Vanderschuren, L.J., Schoffelmeer, A.N. y van Gaalen, M.M. (2007) Involvement of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens core and shell in inhibitory response control. *Psychopharmacology*, 191(3): 587-98.
- Pierce, R.C y Kumaresan, V.(2006). The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(2):215-38.
- Perry, J. y Carroll, S. (2008) Impulsive choice as a predictor of acquisition of IV cocaine self-administration and reinstatement of cocaine-seeking behavior in male and female rats. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2:165-177.
- Puumala, T. y Sirviö, J. (1998). Changes in activities of dopamine and serotonin systems on the frontal cortex underlie poor choice accuracy and impulsivity of rats in an attention task. *Neuroscience* , 489-499.
- Ramtekkar, U., Reiersen, A., Todorov, A. y Todd, R. (2010). Sex and age differences in ADHD symptoms and diagnoses: implications for DSM IV and IDC-11. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* , 217-228.
- Randal, S. y Hannigan, J. (1999). In Utero Alcohol and Postnatal Methylphenidate: Locomotion and Dopamine Receptors. *Neurotoxicology and Teratology* , 587-593.
- Ray Li, C., Huang, C., Constable, T. y Sinha, R., (2006) Gender differences in the neural correlates of response inhibition during a stop signal task. *Neuroimage*, 32:1918-1929.
- Robbins, T.W (2002). The 5-choice serial reaction time task: behavioral pharmacology and functional neurochemistry. *Neuropharmacology*, 163:632-380.

- Robinson, E.S.J (2009) Behavioral characterization of high impulsivity on the 5-choice serial reaction time task: Specific deficits in waiting versus shopping. *Behavioral Brain Research*, 196: 310-316.
- Rockman, G.E., Markert, L.E. y Delrizzo, M. (1988) Efectos of prenatal ethanol exposure on ethanol-induced locomotor activity in rats. *Alcohol*, 6:353-356.
- Roof, Robin; Stein, Donald (1999) Gender differences in Morris water maze performance depend on task parameters. *Physiology & Behavior*, 68:81–86.
- Ruíz J. F. García López, A., Gutiérrez Hidalgo, F., Márques Escámez, J.L. y Román García, R., Samper Márquez, M. (2003) *Los juegos en la motricidad infantil de los 3 a los 6 años*. Cataluña: INDE
- Ruocco, L.A., de Souza Silva, M.A., Topic, B., Mattern, C., Huston, J.P. y Sadile, A. G. (2009) Intranasal application of dopamine reduces activity and improves attention in Naples High Excitability rats that feature the mesocortical variant of ADHD. *European Neuropsychopharmacology*, 693–70.
- Russel, V. (2007). Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neuroscience Methods* , 185-198.
- Sagvolden, T., Russell, V., Aase, H., Johansen, E. y Farshbaf, M. (2005). Rodent Models of Attention-Deficit/Hyperactivity. *Society of Biological Psychiatry* , 1239–1247.
- Sagvolden, T.,Borga Johansen, E., Woien, G., Walaas, I., Storm-Mathisen, J., Hildegard Bergersen, L., Hvalby, O., Jense, V., Aase, H., Russell, V., Killeen, P., DasBanerjee, T., Middleton, F. y Faraone, S. (2009) The spontaneously hypertensive rat model of ADHD – The importance of selecting the appropriate reference strain. *Neuropharmacology*, 57:619-626.
- Seidman, L. (2006). Neuropsychological functioning in people with ADHD across lifespan. *Clinical Psychology Review* , 466-485.
- Siesser, W. B Zhao, J;Miller, L.R;Cheng S-Y; McDonald, M. P. (2006)Transgenic mice expressing a human mutant b1 thyroid receptor are hyperactive, impulsive, and inattentive. *Genes, Brain and Behavior*, 282–297.
- Silveri, M; Rohan,M.L., Pimentel, P., Gruber, S.A., Rosso, I. y Yurgelun-Todd, D.A (2006) Sex differences in the relation ship between whiter matter microstructure and impulsivity un adolescents. *Magnetic Resonance Imaging* 24:833-841.

- Shahbazi, M., Moffett, A., Williams, B.F. y Frantz, K. (2008) Age and sex dependent amphetamine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 196:71-81
- Sharp, W., Walter, J., Marsh, W., Ritchie, G., Hamburger, S. y Castellanos, X. (1999). ADHD in girls:clinical comparability in research sample. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* , 40-47.
- Shatzberg,A. y Nemeroff, C.3d ed. (2004)Textbook of psychopharmacology. The american psychiatric publishing, Inc.
- Schultz, W. (2010). Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behavioral and Brain Functions*, 6:24, 1-9.
- Solanto, M. (2001) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Clinical Features, en Solanto, M., Arnsten, A., & Castellanos, X. (Eds.) *Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience* .USA: Oxford University Press.
- Sontag, T.A., Tucha, O., Walitza, S. y Lange, K.W. (2010). Animal models of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a critical review. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, 2, 1-20.
- Spiveya, J., Colorado, R., Conejo-Jimenez, N., Gonzalez-Pardo, H., y Gonzalez-Lima, F (2008). Juvenile male rats display lower cortical metabolic capacity than females. *Neuroscience Letters* , 255-259.
- Tang, A.C. y Nakazawa, M (2005) Neonatal novelty exposure ameliorates anoxia-induced hyperactivity in the open field. *Behavioural Brain Research*,1-9.
- Taylor, J.R. y Jentsch, J.D. (2001) Stimulant Effects on Striatal and Cortical Dopamine Systems Involved in Reward-Related Behavior and Imulsivity en Solanto, M., Arnsten, A., & Castellanos, X. (Eds.)*Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience* . USA: Oxford University Press.
- Tierney, P.L., Thierry, A.M., Glowinski,J., Deniau, J.M. y Gioanni,Y. (2008) Dopamine Modulates Temporal Dynamics of Feedforward Inhibition in Rat Prefrontal Cortex In Vivo. *Cerebral Cortex October*, 18:2251-2262
- Tirapu-Ustárroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T. y Pelegrín-Valero, C. (2008) Modelos de funciones y control ejecutivo (I). *Revista de Neurología*, 46 (11): 684-692
- Tripp, G. y Wickens, J. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology* , 579-589.

- Tseng, K.Y., Mallet, N., Toreson, K.L., Le Moine, C., Gonon, F. y O'Donnell, P. (2006) Excitatory Response of Prefrontal Cortical Fast-Spiking Interneurons to Ventral Tegmental Area Stimulation In Vivo. *Synapse*, 59(7): 412–417.
- Uylings, H.B.M., Groenewegen, H.J. y Kolb, B. (2003). Do rats have prefrontal cortex? *Behavioral Brain Research*, 3-17.
- van der Kooij, M. y Glennon, J. (2007). Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 597-618.
- van den Bergh, F. S., Bloemarts, E., Chan, J.S.W., Groenink, L., Olivier, B., Oosting, R. S. (2006) Spontaneously hypertensive rats do not predict symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 380–390.
- Van Hest, A., van Haaren, F., van de Poll, N. (1987) Behavioral differences between male and female wistar rats on DRL Schedules: Effect of Stimuli Promoting Collateral Activities. *Physiology & Behavior*, 39:255-261
- Verbruggen, F., y Logan, G.D (2009) Models of Response Inhibition in the Stop-Signal and Stop Change Paradigm. *Neuroscience Biobehavioral Psychology*, 33(5):647-661.
- Vetter- O'Hagen, C., Spear, L. (2012) The effects of gonadectomy on sex and age typical responses to novelty and ethanol induced social inhibition in adult male and female Sprague-Dawley. *Behavioral Brain Research*, 227(1):224-232.
- Viggiano, D., Vallone, D., Welzl, H., Sadile, A. G (2002). The Naples High- and Low-Excitability Rats: Selective Breeding, Behavioral Profile, Morphometry, and Molecular Biology of the Mesocortical Dopamine System. *Behavior Genetics*, 315-333.
- Ward, O.B., Ward, I.L., Denning J.H., Hendricks, S.E., French, J.A. (2002) Hormonal mechanisms underlying aberrant sexual differentiation in male rats prenatally exposed to alcohol, stress or both. *Archives of Sexual Behavior*, 31(1):9-16
- Wang, J., Haj-Dahmane, S. y Shen, R-Y (2006) Effects of Prenatal Ethanol Exposure on the Excitability of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons in Vitro. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, 857–863.
- Weinberg, J. (1988) Hiperresponsiveness to Stress: Differential Effects of Prenatal Ethanol on Males and Females. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 21(3):424-429.

- Winstanley, C.A., Eagle, D.M. y Robbins, T.W. (2006). Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: Translation between clinical and preclinical studies. *Clinical Psychology Review* 25: 379-395.
- Wu, N., Cepeda, C., Zhuang, X., S. y Levine, M (2007) Altered Corticostriatal Neurotransmission and Modulation in Dopamine Transporter Knock-Down Mice. *Journal of Neurophysiology*, 423-432
- Zhang, K., Tarazi, F. y Baldessarini, R. (2001) Rol of dopamine D4 receptors in motor hyperactivity induced by neonatal 6-hydroxydopamine lesions in rats. *Neuropsychopharmacology*, 25: 624-632.
- Zhuang, X., Oosting, R., Jones, S.R., Gainetdinov, R. R., Miller G.E., Caron, M. G. y Hen, R (2001)Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice.

13. Anexos

Descripción del Puente

La estructura principal del dispositivo cuenta con dos pedestales de 15 x 30 x 60 cm (ancho, largo y alto) respectivamente, los cuales están unidos por la parte central de las caras de 30 cm. a través de dos soportes tubulares paralelos de 60 cm de largo; estos soportes están colocados horizontalmente a una altura de 20 y 40 cm respectivamente.

La parte superior de los pedestales tiene por lo tanto una superficie de 15 x 30 cm a las cuales se les denominará plataformas. Cada una de estas dos plataformas podrá ser dividida a la mitad por un panel removible de 15 x 25 cm colocado vertical y perpendicularmente a la superficie de la plataforma, de tal manera que queden dos superficies de 15 x 15 a cada lado de este panel (Plataformas A,B,C,D). Estos paneles se colocaran a través de rieles ubicados a cada lado de los pedestales para facilitar su remoción dependiendo de la prueba que se aplique.

Cada una de las mitades de cada plataforma podrá unirse con la correspondiente en el otro pedestal a través de puentes removibles de 60 cm de largo ensamblados horizontalmente a la parte superior de cada pedestal. Estos puentes podrán tener diferentes anchos y unirán a las dos plataformas en el mismo nivel de altura (60cm). El ancho de cada puente podrá tener las siguientes medidas: 3, 4, 1, 0.5 y 0.25 cm.

Para la aplicación de una de las pruebas deberán ser colocados dos puentes adicionales de 60 cm de largo. Estos puentes se ensamblarán en sentido horizontal y diagonal a la parte central y superior de cada uno de los pedestales, en uno de sus lados laterales de 15 cm; el otro extremo de cada puente estará unido a un tercer pedestal de 5 x 5 60 cm (ancho, largo, alto) de tal manera que se forme un triángulo equilátero de 60 cm por lado entre estos puentes diagonales y aquellos que como se describió previamente son colocados en la cara de 30 cm de los pedestales. La estabilidad del tercer pedestal se logra a través de su unión a los otros dos pedestales de forma paralela y horizontal a una altura de 20 y 40 cm a partir de la base de los pedestales. Los puentes diagonales, de la misma podrán tener una anchura opcional de: 3, 2, 1, 0.5 y 0.25 cm.

Una bocina estará insertada a 40 cm de altura en el costado interior de uno de los pedestales, la cual emitirá sonidos a diferente frecuencia y tono, los cuales servirán como

señales para que los sujetos experimentales realicen conductas predeterminadas por la demanda de una de las pruebas.

Una interfaz estará colocada en uno de los pedestales, la cual tiene como finalidad automatizar el registro de la conducta de los sujetos experimentales enviando la información a una computadora.

