

Cocaína durante la gestación y conducta materna postparto en ratones

María del Pilar Santacruz Ortega¹, Rosario J. Marrero Quevedo², Juan Manuel Bethencourth Pérez², Miguel Ángel Castellano² y Wenceslao Peñate Castro².

¹Universidad Católica de Colombia, ²Universidad de La Laguna-España.

Recibido, marzo 10/2016

Concepto de evaluación, julio 29/2016

Aceptado, septiembre 28/2016

Referencia: Santacruz Ortega, M.P., Marrero Quevedo, R.J., Bethencourth Pérez, J.M., Castellano Gil, M.A. & Peñate Castro, W. (2017). Cocaína durante la gestación y conducta materna postparto en ratones. *Acta Colombiana de Psicología*, 20(1), 154-165. DOI: 10.14718/ACP.2017.20.1.8

Resumen

El abuso materno de cocaína durante la gestación se relaciona con negligencia, maltrato y perturbación del vínculo madre-hijo, lo que incide directamente en el desarrollo de los infantes; por esto, las diversas problemáticas neuroconductuales de los hijos de padres drogodependientes podrían atribuirse a la inadecuada conducta materna o a la exposición prenatal a la droga. El objetivo de esta investigación fue analizar los efectos de la administración crónica de cocaína durante la gestación en la conducta materna postparto de ratones. Para esto se asignaron aleatoriamente 21 ratones CD1 hembras gestantes para la administración de solución salina y cocaína (25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día), desde el octavo hasta el día veintiuno de gestación. Después del parto, durante 20 días (15 minutos diarios), se registró individualmente la frecuencia de presentación de 16 índices de conducta materna mediante un etograma. Se encontró que la cocaína afectó levemente la frecuencia de la conducta materna, aunque posiblemente afecte otros parámetros como la latencia, duración y secuencia de esta conducta.

Palabras clave: Conducta materna postparto, cocaína, índices proximales, actividad motora y automantenimiento.

Cocaine exposure during pregnancy and postpartum maternal behavior in mice

Abstract

Maternal cocaine abuse during pregnancy is associated to neglect, abuse, and mother-child bond disruption, which directly affects infant development; therefore, various neurobehavioral problems of children of drug-dependent parents could be attributed to inadequate maternal behavior or prenatal exposure to drugs. Thus, the aim of this research was to analyze the effects of chronic cocaine administration during pregnancy on postpartum maternal behavior. To do this, 21 CD1 pregnant female mice were randomly assigned for administration of saline solution and cocaine (25 mg/kg/day and 50 mg/kg/day), from day 8 to 21 of gestation. After delivery, for 15 minutes a day, during 20 days, the frequency of occurrence of 16 behavioral patterns of maternal behavior was individually recorded, using an ethogram. Cocaine slightly affected maternal behavior frequency, although it may have affected other parameters, such as latency, duration, and sequence of this behavior.

Key words: Postpartum maternal behavior, cocaine, proximal indexes, motor activity and self-maintenance.

* Avenida Caracas # 46-72, Bogotá, Colombia, (57) 3277300-50-62. mpsantacruz@ucatolica.edu.co

Se agradece al Doctor José Julián López por su incommensurable ayuda para la realización del presente estudio.

Cocaína durante a Gestação e Comportamento Materno Pós-parto em Ratos

Resumo

O abuso materno de cocaína durante a gestação está relacionado com negligência, maltrato, perturbação do vínculo mãe-filho, o que incide diretamente no desenvolvimento das crianças. Por isso, as diversas problemáticas neurocomportamentais dos filhos de pais drogodependentes poderiam ser atribuídas ao inadequado comportamento materno ou à exposição pré-natal à droga. O objetivo desta pesquisa foi analisar os efeitos da administração crônica de cocaína durante a gestação no comportamento materno pós-parto de ratos. Para isso, designaram-se aleatoriamente 21 ratos CD1 fêmeas gestantes para a administração de solução salina e cocaína (25 mg/kg/dia e 50 mg/kg/dia), desde o oitavo até o 21º dia de gestação. Após o parto, durante 20 dias (15 minutos diários), registrou-se individualmente a frequência de apresentação de 16 índices de comportamento materno mediante um etograma. Constatou-se que a cocaína afetou levemente a frequência do comportamento materno, embora possivelmente afete outros parâmetros como latência, duração e sequência desse comportamento.

Palavras-chave: cocaína, comportamento materno pós-parto, índices proximais, motores e automanutenção.

INTRODUCCIÓN

La conducta materna (CM) es de vital importancia para el desarrollo del ser humano y de otras especies altriciales como es el caso de los humanos, los roedores, y algunos carnívoros y omnívoros, debido a que nacen poco desarrollados para sobrevivir por sí solos. Por esta razón, desde el nacimiento empieza la relación interpersonal más importante, en la cual la madre provee a los neonatos de los cuidados necesarios para sobrevivir y madurar (Alsina-Llanes, Brun & Olazábal, 2015; Wickham, Senthilselvan, Wild, Hoglund & Colman, 2015), y, al mismo tiempo, regula las respuestas emocionales que favorecen el adecuado crecimiento y desarrollo cognitivo (atención, memoria, aprendizaje, etc.) de los recién nacidos (Kristal, 2009).

El abuso de cocaína por parte de mujeres en edad fértil (entre 12 y 25 años de edad) durante la gestación fluctúa entre 10 y 15 % (Eyler et al., 2009; Office of Applied Studies, 2007), y tiene un alto impacto negativo a largo plazo para las madres, los hijos, sus familias y la sociedad. Los hijos de madres adictas a la cocaína presentan numerosas alteraciones en áreas emocionales, cognitivas, motrices y conductuales, tales como la ansiedad o la depresión, dificultades en la respuesta del estrés, problemas en la regulación afectiva, inestabilidad, irritabilidad, déficit atencional, desorden desafiante oposicional, labilidad, anorexia y vulnerabilidad al consumo de drogas (Ackerman, Riggins & Black, 2010; Bennett, Bendersky & Lewis, 2007; Coleman, Liu, Oguz, Styner & Crews, 2014; Chaplin et al., 2014; Hancock & Grant, 2009; Kippin, Campbell, Ploense, Knight & Bagley, 2015; Lambert & Bauer, 2012; Lester et al., 2012; Lucantonio, Stalnaker, Shaham, Niv & Schoenbaum, 2012;

Minnes et al., 2014; Richardson, Goldschmidt, Larkby & Day, 2013; Sinha, 2008).

Las madres con adicción a la cocaína tienen una relación madre-hijo caracterizada por poca calidez, negligencia, escasez de interacciones (Williams & Johns, 2014) e insensibilidad ante las necesidades básicas de sus hijos, como el hambre, el aseo, el frío, la protección y el afecto, debido a la incapacidad de entender sus señales (Eiden, Schuetze & Coles, 2011). Además, las madres tienen nulo o bajo cuidado posnatal, y las interacciones con sus hijos son poco gratificantes y generadoras de estrés (Kippin et al., 2015).

Por otra parte, la cocaína es una sustancia que, principalmente, bloquea la recaptura de dopamina (DA), noradrenalina (NA) y serotonina (5HT) (Colado & Alguacil, 2008; Téllez-Mosquera & Cote-Menéndez, 2005; Williams, Lauder & Johns, 2011); interactúa con los sistemas colinérgicos (ACH) (Adinoff et al., 2010), de los opioides, del glutamato (Martínez-Raga, Knecht, Ramírez & Szerman, 2009) y del ácido γ -aminobutírico (GABA) (Lester & Padbury, 2009; Olive, Koenig, Nannini & Hodge, 2001); e inhibe la producción central y periférica de la oxitocina (Williams & Johns, 2014).

Teniendo en cuenta que los sistemas de la oxitocina y de la dopamina son los que median principalmente en los comportamientos filiales, maternos y sociales, en la recompensa (o refuerzo) y en la reactividad al estrés (Johns et al, 2005), de ahí que el consumo de cocaína pueda influir en la disminución de la sensibilidad materna a las señales de sus hijos y, por tanto, se explique la reducción de la actividad materna.

También, el abuso de drogas altera los principales circuitos neurales de las conductas parentales en los humanos, es decir, los límbico-hipotalámicos (que incluyen la amígdala,

la ínsula, el hipotálamo, el área ventral tegmental, el estriado y la corteza prefrontal medial) (Johns et al., 2005), y termina dañando la corteza prefrontal (principalmente la corteza orbitaria y la cingulada anterior), involucrada en el comportamiento filial y en la hiperreactividad al estrés (Strathearn & Mayes, 2010). De esta forma, cuando hay abuso en el consumo por parte de la madre, el recién nacido está expuesto, desde la concepción, a este desequilibrio fisiológico y conductual producido por la droga y potenciado por el ambiente disfuncional.

Adicionalmente, los efectos de la cocaína en el neonato en formación y en la conducta materna, así como los diversos factores ambientales que actúan en la diada madre-hijo, dificultan la identificación de los factores que influyen en el neurodesarrollo del recién nacido. Es por esto que al utilizar modelos animales con roedores sería posible aislar las distintas variables y conocer la jerarquía de impacto de los distintos factores implicados, lo que facilitaría un abordaje efectivo de esta problemática.

En los roedores, la conducta materna (CM) empieza desde la concepción y va declinando hasta el destete (Alsina-Llanes et al., 2015; Carrera-Guermeur, 2007; Champagne & Meaney, 2007; Wang & Storm, 2011): en el parto, esta se dirige a la preparación del entorno para la llegada de las crías, y en el postparto, gracias a señales endocrinas y quimiosensoriales originadas por el olor, los movimientos o el llanto de estas (Champagne, Francis, Mar & Meaney, 2003; Wang y Storm, 2011); conductas realizadas por la madre para garantizar la adaptación y supervivencia de sus crías.

Específicamente, se han identificado diferentes pautas conductuales de la madre en el postparto, tales como la construcción del nido, arquear la espalda para dar calor y facilitar la lactancia, el lamido, el aseo o la recuperación de las crías para regresarlas al nido; además de comer y beber para el auto-mantenimiento de la madre y de las crías, el auto-aseo para eliminar posibles elementos nocivos, y facilitar la locomoción o desplazamiento y el descanso (Alsina-Llanes et al., 2015; Angoa-Perez & Kuhn, 2015; Champagne et al., 2003; Kristal, 2009; Silverman, 1978; Wang & Storm, 2011). De esta amplia gama de conductas es importante mencionar que las que implican el contacto físico entre madre y crías, como el lamido, la lactancia, el calor y el regreso al nido, entre otras, tienen un fuerte impacto en el apego y la regulación del vínculo en los roedores (Angoa-Perez & Kuhn, 2015; Champagne et al., 2003; Hertenstein, Verkamp, Kerestes, & Holmes, 2006; Pereira & Ferreira, 2015).

Las variaciones en estas conductas repercuten en las diferencias individuales que muestran las crías en sus

comportamientos y están relacionadas con las respuestas del eje Hipotálamo-Hipófisis-Corteza Adrenal (HPA), que es el principal eje que responde al estrés (Caldji, Diorio & Meaney, 2000). De acuerdo con esto, los ratones que en su infancia tuvieron escaso lamido de su madre son más temerosos y engendran crías igualmente temerosas y con mayor reactividad al estrés (Champagne et al., 2003), mientras que las crías que reciben mayor lamido materno, tienen mejor memoria y mayor nivel de desarrollo del hipocampo. De esta forma, se observa que el mayor contacto materno reduce las reacciones de miedo y ansiedad en las crías (Hertenstein et al., 2006; Pereira & Ferreira, 2015).

Por otro lado, la CM es interdependiente con el entorno dado que la adversidad ambiental, como la escasez de comida o la presencia de depredadores, entre otras amenazas, incrementan la ansiedad en la madre y disminuyen su capacidad de respuesta, lo que incide directamente en el desarrollo de la reactividad al estrés del recién nacido (Caldji et al., 2000; Toth, 2015). Además, las madres en circunstancias adversas se demoran más en recobrar a las crías y disminuyen el lamido y el aseo a las crías, efectos que se pueden mantenerse incluso hasta la tercera generación (efectos transgeneracionales), aun en ausencia de algún estrés posterior (Champagne & Meaney, 2007; Champagne et al., 2003; Szyf, 2014; Toth, 2015).

Incluso, la privación materna altera la posterior respuesta del eje HPA al estrés de sus hijos (Carrera-Guermeur, 2007; Frye et al., 2006), y tanto primates como roedores sometidos a una alta privación resultan ser temerosos, ansiosos, con conducta social inapropiada, alta agresividad y elevada vulnerabilidad al abuso de sustancias como el etanol (Sinha, 2008), la morfina (Jaworski, Francis, Brommer, Morgan & Kuhar, 2005) y diversas drogas con las que reducen la ansiedad (Kippin et al., 2015; Sinha, 2008); además de que presentan numerosas problemáticas cognitivas como déficits en la atención o lento aprendizaje, entre otras (Champagne et al., 2003; Stamatakis et al., 2015).

Con respecto a los efectos de la cocaína en la CM se dice que esta la lesiona y que reduce la agresión, pues hace a las madres más sumisas, ya que atacan menos, aunque amenazan más; además, los efectos de la droga varían de acuerdo a la dosis: las menores de 30 mg/kg afectan o retardan levemente el inicio, pero no el mantenimiento si la CM ya está establecida (Nephew & Febo, 2012; Williams & Johns, 2014).

Específicamente, en un estudio desarrollado por Nelson, Meter, Walker, Ayers y Johns (1998), se encontró que las dosis de cocaína de 25 mg/kg, 13 mg/kg y 6.3 mg/kg incrementaron el descanso lejos del nido, siendo observado el mayor incremento en la dosis superior y el menor en

la dosis más pequeña; mientras que los otros índices allí evaluados, como la construcción del nido, la latencia para echarse cerca de las crías y para regresarlas al nido, no se vieron afectados. Sin embargo, en otro estudio, McMurray (2011) encontró que la dosis de 15 mg/kg/día disminuyó las conductas dirigidas hacia las crías y aumentó las motoras; e incluso, Febo y Ferris (2007) encontraron que las madres tratadas con cocaína (15 mg/kg-1) regresaron más rápidamente las crías al nido comparadas con las del grupo control, y no tuvieron efectos en otros índices.

Por otro lado, las dosis altas de cocaína (mayores o iguales de 30 mg/kg) alteran la conducta materna de forma más significativa, pues disminuyen en las madres la sensibilidad a las señales de las crías para el regreso al nido (Nephew & Febo, 2012). Y, según Johns et al. (2005), la cocaína en dosis de 30mg/kg/día retarda el inicio de la CM; disminuye la frecuencia y la duración de la lactancia, del calor a las crías, del lamido y de la construcción del nido; además de que aumenta la latencia para regresar las crías al nido; y se relaciona con una mayor permanencia de la madre lejos del nido y el empleo de más tiempo en el autoaseo, el husmeo ambiental y las erguidas.

Por su parte, Quiñones-Jenab, Batel, Schlussman, Ho y Kreek (1997) observaron que la cocaína en dosis de 45 mg/kg/día disminuye la habilidad de las madres para construir el nido, pues no escogen el material adecuado y tampoco finalizan su construcción. Asimismo, Lippard et al. (2015) observaron que las dosis de cocaína de 15 mg/kg dos veces al día (b.i.d.) incrementan la latencia para tocar y olfatear a sus crías, talvez porque las madres reducen las vocalizaciones neonatales. Inclusive, Williams y Johns (2014) encontraron en su revisión que la cocaína alteraba el inicio de la CM dependiendo de la dosis y del régimen de administración (crónico, agudo o intermitente), y que su efecto se veía en los primeros días del postparto.

Los resultados de los estudios hasta ahora tenidos en cuenta impiden conocer el impacto de la cocaína durante la gestación en la conducta materna de los ratones debido a que, a pesar de haberse realizado con dosis similares de cocaína, presentan conclusiones divergentes, lo cual puede deberse a variaciones metodológicas, como la vía de administración de la droga, el tiempo de gestación o la especie de ratones utilizada.

El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de la administración crónica (desde el día 8 al 21 de gestación) de cocaína (con administración vía subcutánea [s.c.] de dosis de 25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día en dos grupos experimentales) en la conducta materna postparto de ratones hembras de la cepa CD1; analizando la frecuencia de

presentación de 16 pautas conductuales observables desde el parto hasta el destete (20 días consecutivos).

MÉTODO

Diseño

Se utilizó un diseño experimental de medidas repetidas (3 x 20) con dos grupos experimentales, uno con administración de dosis de cocaína de 25 mg/kg/día y otro de 50 mg/kg/día; y un grupo control con administración de solución salina, cada uno con veinte evaluaciones diarias consecutivas de la CM.

Sujetos

Se emplearon 21 ratones hembras gestantes de la cepa CD1 provenientes del Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia. A cada grupo de estudio se le asignó aleatoriamente 7 hembras. Todas las madres permanecieron con sus crías desde el parto hasta el destete (21 días después).

Materiales e instrumentos

Sustancias

Las sustancias utilizadas fueron: cocaína 25 mg/kg, disuelta en solución salina al .9 %; cocaína 50 mg/kg disuelta en solución salina al .9 %; y solución salina al .9%. Cada una de estas sustancias se aplicó diariamente vía subcutánea en un volumen de .05 ml.

La cocaína fue donada por el laboratorio de análisis farmacéutico de la Universidad Nacional de Colombia.

Instrumentos

Etograma de conducta materna postparto. Etograma adaptado de Silverman (1978), en el que se incluyen 16 pautas conductuales de la conducta materna postparto, clasificadas en conductas proximales, que implican contacto con las crías; conductas de actividad motora, que incluyen los movimientos del animal para recorrer y reconocer su espacio; y las conductas de automantenimiento, que tienen que ver con la supervivencia de la madre:

Conductas Proximales. Se refieren a: (1) Amamantamiento: cuando la madre se echa de lado o encima de sus crías para lactarlas; (2) Arreglo del nido: que incluye (a) la construcción del nido, cuando presenta una organización temporal y espacial de su territorio y acumula el serrín en un cuadrante de la caja formando el nido, (b) el cambio del nido, que consiste en mudar de lugar, y (c) la limpieza

del nido, cuando se come las excretas o las saca del nido con sus patas traseras o delanteras; (3) Recobro al nido: cuando la madre regresa al nido a sus crías sujetándolas con sus dientes por el cuello cada vez que alguna se aleja del mismo; (4) Aseo a las crías: cuando limpia con su lengua o sus patas el cuerpo de las crías; (5) Calor a las crías: al brindar calor a sus crías cubriéndolas con su cuerpo; (6) Estimulación urogenital: al lamer las áreas abdominal, anal, genital y urinaria para estimular la defecación y la orina de sus crías; y (7) Husmeo corporal: al rastrear con el olfato el cuerpo de sus crías.

Conductas Motoras. Entendidas como: (8) Autoaseo: cuando la hembra se limpia el cuerpo con su lengua o con sus patas traseras o delanteras; (9) Husmeo ambiental: al olfatear el ambiente acompañado de movimientos de cabeza; (10) Erguidas: cuando asume una posición vertical levantando sus patas delanteras y sosteniéndose en sus patas traseras; (11) Locomoción: cuando se desplaza por el piso de la jaula; y (12) Escalar: al caminar sujetándose con sus patas de las mallas de las tapas de las jaulas.

Conductas de Automantenimiento. Que incluyen: (13) Beber: cuando la hembra toma con su lengua agua del bebedero; (14) Comer: al consumir la comida que está en el comedero; (15) Descanso: cuando se echa y con los ojos cerrados permanece quieta; y (16) Dormir: al permanecer enroscada con los ojos cerrados.

Procedimiento

Se utilizaron 21 ratones hembras gestantes de la cepa CD1 provenientes del Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia; que se mantuvieron individualmente a partir del sexto día de gestación en el Laboratorio de Psicología de la Universidad Católica de Colombia (LAPSUCC), en un ciclo 12/12 de luz y oscuridad con condiciones controladas de temperatura a $23^{\circ} \pm 2^{\circ}$ C y con libre acceso a agua y alimentación.

En el octavo día de gestación se pesaron para asignar aleatoriamente siete hembras a cada grupo para la administración subcutánea (s.c.) de solución salina, o cocaína en dosis de 25 o 50 mg/kg/día, según correspondiera; selección que se llevó a cabo mediante el método doble-ciego, es decir que se desconocía la correspondencia de la dosis que se administraba. Estas sustancias se inyectaron durante los 14 días del resto del embarazo (G8-G21) en diferentes sitios de la nuca para evitar las lesiones necróticas de la piel.

Después del parto, las madres permanecieron con sus crías hasta el destete a los 21 días, durante este tiempo (20 primeros días) se grabaron en video las interacciones de cada madre con sus crías durante 15 minutos diarios, a la misma hora. La frecuencia de cada índice conductual se

registró cada 5 segundos en el etograma modificado de Silverman (1978), hasta completar los 15 minutos.

Consideraciones éticas

Para el mantenimiento y el manejo de los ratones se tuvieron en cuenta las normas éticas establecidas por la Resolución N° 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. De acuerdo a estas, los animales se criaron únicamente para investigación, y se utilizó el número mínimo requerido para obtener resultados científicamente válidos. Los procedimientos de administración de cocaína se realizaron por personas capacitadas y con alta precaución para reducir el dolor y evitar el maltrato.

Análisis de datos

La frecuencia de los diversos índices de la conducta materna (CM) postparto se registraron cada 5 segundos por 15 minutos consecutivos durante los 20 días de conducta materna postparto. Los índices de la CM inicialmente se examinaron con el Análisis de Varianza Multivariado (MANOVA) de medidas repetidas 3 x 20, que corresponden a los tres grupos de administración crónica de cocaína ACC (25 y 50 mg/kg/día) y 20 días consecutivos de observaciones, con un *alpha* menor o igual a .05. Para revisar los efectos simples en cada índice se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas; y para el *post hoc*, la prueba HSD de Tukey (por sus siglas en inglés *Honestly-Significant-Difference*). Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el software SSPS versión 20.

RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados de las comparaciones de la frecuencia de la CM, comenzando con las conductas proximales, seguidas de las motoras y las de automantenimiento.

Los análisis preliminares de la frecuencia de las pautas conductuales proximales de la CM como la estimulación urogenital, el husmeo corporal y el acarreo a las crías presentaron una escasa frecuencia durante los 20 días, por lo que se optó por eliminarlas del análisis.

En la Tabla 1 se resumen los resultados del MANOVA para los valores de F, los grados de libertad y el valor de p de las trece pautas conductuales en las 20 observaciones realizadas de la CM y en las cuatro agrupaciones día (1-5, 6-10, 11-15 y 16-20). Los efectos principales debidos a la administración crónica de cocaína se representan con las iniciales ACC.

De acuerdo con el MANOVA, no se encontraron efectos principales en la frecuencia de ninguno de los índices de la CM; cuando se analizaron las 20 observaciones diarias, únicamente se hallaron diferencias significativas entre las observaciones a lo largo de los días [$F(247,3591) = 1.83$; $p = .000$], realizadas desde el postparto hasta el destete.

Al no encontrarse efectos principales, se agruparon en cuatro las 20 observaciones de cada pauta conductual, quedando cinco observaciones en cada agrupación, que se analizaron por medio del MANOVA de medidas repetidas (véase la Tabla 1), pero incluso con esta modificación, tampoco se encontraron efectos principales y las diferencias se siguen determinando entre los días de observación o las agrupaciones de [$F(42,119) = 3.540$; $p = .000$].

Para analizar las variaciones de cada índice de la CM entre los grupos de administración crónica de cocaína (ACC), el tiempo y la interacción se utilizó el ANOVA de medidas repetidas y la prueba Tukey HDS para el *post hoc*. En la tabla 2 se resumen los resultados de las conductas proximales.

Se encontró una disminución significativa en arreglo del nido [$F(3,54) = 4.76$; $p = .012$] a lo largo del tiempo en los tres grupos, lo que de acuerdo con el *post hoc* se dio en los últimos días de observación (15-20), en comparación a los primeros cinco días ($p = .001$) y a los diez ($p = .036$), (ver

Figura 1 y Tabla 2). De igual forma el amamantamiento disminuyó significativamente entre las cuatro agrupaciones [$F(3,54) = 7.90$; $p = .001$], y el *post hoc* determinó que fue en los últimos días (16-20), en comparación con los primeros cinco días ($p = .021$), del seis al diez, ($p = .019$) y del 10 al 15 ($p = .037$) (véase Figura 1).

Por otro lado, el husmeo ambiental incrementó significativamente [$F(3,54) = 5.50$; $p = .015$] entre las observaciones, aunque de acuerdo con el *post hoc*, no se alcanzaron los niveles de significación requeridos (véase Figura 1).

Con respecto al autoaseo, de igual forma, este incrementó significativamente en los últimos días [$F(3,54) = 5.11$; $p = .003$], en comparación con los primeros cuatro días del postparto ($p = .033$), (véase Figura 1 y Tabla 3). Los demás índices motores no variaron significativamente.

Finalmente, los índices de automantenimiento no variaron significativamente (véase Tabla 4).

DISCUSION

El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de la administración crónica de cocaína (en los últimos 14 días de gestación) en dosis de 25 y 50 mg/kg/día s.c.

Tabla 1

Resultados del MANOVA de las trece pautas conductuales de la conducta materna postparto de las 20 observaciones consecutivas y de las 4 agrupaciones

Factores e interacciones	20 observaciones			4 agrupaciones		
	F	gl	p	F	gl	p
ACC	79	26,12	.699	1.055	28,12	.483
Observaciones	1.83	247,3591	.000	3.540	42,119	.000
ACC x Observaciones	1.06	494,4446	.168	1.105	84,276	.274

Tabla 2

Resultados del ANOVA de medidas repetidas para las conductas proximales: arreglo al nido, amamantamiento, aseo y calor a las crías en las cuatro agrupaciones

Factores e Interacción	Arreglo al nido			Amamantamiento		Aseo a las crías		Calor a las crías	
	gl	F	p	F	p	F	p	F	p
ACC	2,18	1.766	.199	1.802	.193	3.105	.069	.683	.518
Observaciones	3,54	4.764	.012	7.908	.001	.321	.761	1.496	.233
ACC x Observaciones	6,54	.521	.734	.584	.680	2.162	.080	1.122	.363

Nota. Como los grados de libertad (gl) son similares para los índices presentados se describen en la primera columna.

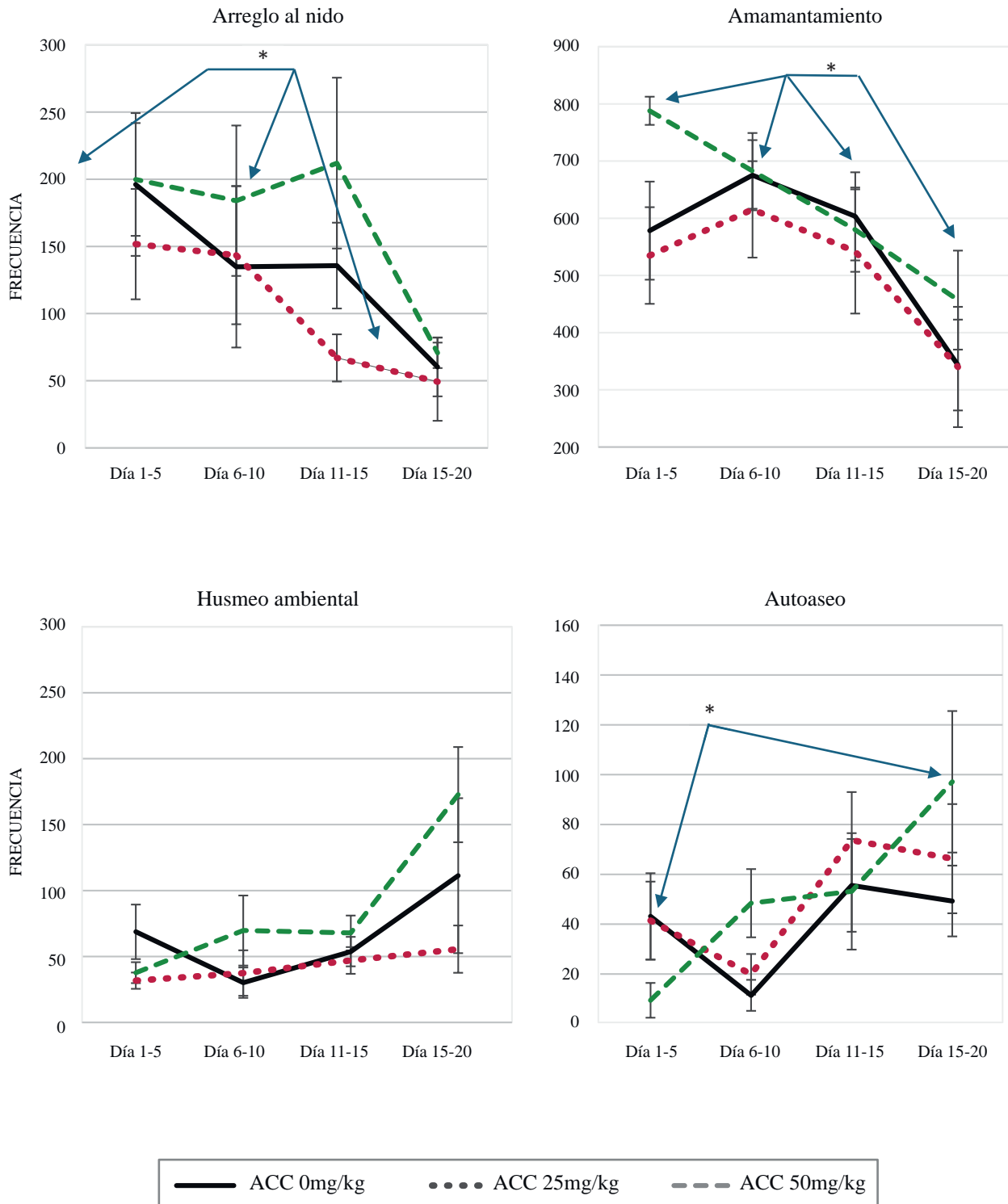


Figura 1. Arreglo al nido, amamantamiento, husmeo ambiental y autoaseo. Media \pm Error Estándar de la Media (ESM) de la frecuencia de presentación del arreglo al nido, amamantamiento, husmeo ambiental y autoaseo, evaluadas cada cinco segundos durante 15 minutos diarios, en las cuatro agrupaciones de las 20 observaciones.

Tabla 3

Resultados del ANOVA de medidas repetidas de las conductas motoras: husmeo ambiental, autoaseo, locomoción, erguidas y escaladas, en las cuatro agrupaciones

Factores e Interacciones	Husmeo ambiental			Autoaseo		Locomoción		Erguidas		Escaladas	
	gl	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
ACC	2,18	2.877	.08	.459	.64	.923	.41	.421	.66	1.742	.20
Observaciones	3,54	5.503	.01	5.113	.00	.689	.53	1.932	.14	1.514	.22
ACC x Observaciones	6,54	1.431	.25	1.529	.19	.900	.48	1.795	.12	1.185	.33

Nota. Como los grados de libertad (gl) son similares para estos índices se describen en la primera columna.

Tabla 4

Resultados del ANOVA de medidas repetidas de las conductas de automantenimiento: descanso, dormir, beber y comer, en las cuatro agrupaciones

Factores e Interacciones	Descanso			Dormir		Beber		Comer	
	gl	F	p	F	p	F	p	F	p
ACC	2,18	.646	.536	.350	.709	1.031	.377	.077	.927
Observaciones	3,54	2.926	.063	.942	.407	.387	.734	.638	.551
ACC x Observaciones	6,54	1.865	.133	2.033	.101	.681	.645	.933	.462

Nota. como los grados de libertad (gl) son similares para los índices presentados se describen en la primera columna.

sobre la frecuencia de presentación de la conducta materna postparto, observada durante 20 días consecutivos.

Como resultados generales se obtuvo que la administración crónica de cocaína (aplicada desde el día 8 al 21 de gestación), ni en la pequeña dosis de 25 mg/kg/día, ni en la grande de 50 mg/kg/día, afectaron la frecuencia de presentación de ninguna de las 16 pautas conductuales determinadas en la CM postparto. Específicamente, esta administración no afectó la frecuencia de presentación de las conductas proximales, es decir, las dirigidas a las crías; ni las de actividad motora, catalogadas como desplazamientos o movimientos; ni tampoco las de automantenimiento, que son las que tienen que ver directamente con la supervivencia de la madre.

Además de este alto número de pautas conductuales, que en el presente estudio integran la CM postparto, se analizó la CM en las diferentes fases del postparto, tanto en el inicio (día 1-5), el mantenimiento (día 6-14) y la declinación (día 15-20), por lo que se puede concluir que no se encontraron efectos de la cocaína (25 y 50 mg/kg/día) durante la gestación en la frecuencia de presentación de la CM postparto.

La falta de efectos de la ACC 25 mg/kg/día es consistente con los resultados obtenidos en otras investigaciones, ya que las dosis pequeñas (menores de 30 mg/kg) no alteran la CM; o tienen leves efectos en el inicio y nulos en el mantenimiento (Johns et al., 2005; Nelson et al., 1998; Nephew &

Febo, 2012). O no afectan ninguna de las pautas de la CM ni en su inicio, ni en el mantenimiento, como tampoco en su declinación (Kinsley et al., 1994; Hess, Hahn, Benno & Schanz, 2002; Johns, Noonan, Li & Pedersen, 1994; Johns, Noonan, Zimmerman, Li & Pedersen, 1997; Kinsley et al., 1994; Quiñones-Jenab et al., 1997).

Aunque en los estudios de McMurray (2011) y de Caffrey y Febo (2014) la cocaína en dosis menores de 15 mg/kg disminuyeron parámetros importantes de la conducta materna como el calor a las crías y la responsividad a las señales olfatorias de las mismas. En el presente estudio estas variables no fueron evaluadas.

En cuanto a las altas dosis (mayores de 30 mg/kg), se ha visto que la cocaína perturba la conducta materna, pues en la mayoría de los estudios que evalúan los efectos con administraciones de cocaína en dosis de 30 mg/kg se encuentra que se retarda el inicio, la duración, la latencia y la frecuencia de distintos parámetros de la conducta materna (Johns et al., 2005).

Además, en términos generales, hay escasez de estudios que evalúen las consecuencias de la cocaína durante la gestación en la conducta materna (Nephew & Febo, 2012); porque la mayoría lo hacen sobre los efectos en el neurodesarrollo de los hijos de estas madres. Los trabajos que han estudiado el efecto del consumo de cocaína con dosis altas han usado con mayor frecuencia la dosis de 30 mg/kg, ya

que dosis más altas suponen una alta toxicidad tanto para la madre como para las crías.

Sin embargo, en un estudio con dosis de cocaína más altas durante la gestación que la utilizada en el presente estudio (de 60 mg/kg/día), no se encontró que se afectase el condicionamiento de preferencia de lugar en los hijos de madres que habían recibido esta dosis; en cambio sí lo hizo una dosis menor de cocaína, de 30 mg/kg/día (Dow-Edwards et al., 2014). Si la cocaína (60 mg/kg/día) no tuvo efectos en las crías, que son más susceptibles de verse afectadas, esta dosis podría no afectar la conducta materna, pues en numerosos estudios se encuentra que las dosis que han sido efectivas en las crías, no lo han sido en la madre (Nephew & Febo, 2012). Esto puede deberse a que la conducta materna es muy fuerte y resistente a numerosos factores externos, en este caso la cocaína, por la gran importancia que tiene para la supervivencia de la especie.

Es probable que la cocaína en las dosis probadas no altere la frecuencia de presentación de estas pautas conductuales, aunque sí podría trastornar aspectos moleculares de esta conducta, como la latencia, la secuencia, la duración o diferentes características de calidad de estas pautas. Tal sería el caso de la provisión de leche cuando los amamanta, la profundidad, la forma y la situación del nido dentro de la caja-hogar, la velocidad o latencia de la recuperación de las crías, la distancia mínima necesaria para que la madre reaccione devolviéndolos al nido, o en la diferencia de lamido materno entre las crías y las partes del cuerpo que la madre prefiere lamer, como la cabeza, el cuerpo, los genitales o el abdomen (Champagne et al., 2003).

Otra posibilidad sería que al suspender la administración de cocaína después del parto no se altere la conducta materna, ya que los efectos se debilitan en relación directa con la suspensión de la droga (Johns et al., 2005); o que las crías al lactar estimulen la producción de oxitocina, lo que de alguna forma podría revertir la inhibición de esta hormona producto de la cocaína (Johns et al., 1994). De igual manera, parece que la administración de cocaína durante los últimos 14 días de los 21 que dura la gestación no afecta la frecuencia de presentación de la conducta materna.

Por otro lado, se conoce que la oxitocina y la arginina vasopresina, se relacionan positivamente con la conducta materna, y dado que la cocaína administrada perturba la señalización de la arginina-vasopresina y disminuye la oxitocina, esta debería reducir la conducta materna (Nephew & Febo, 2012; Rodríguez-Borrero et al., 2010); sin embargo, en el presente estudio la cocaína no afectó la frecuencia de ningún índice de la CM, y, por tanto, se puede inferir que la cocaína en dosis de 25 y 50 mg/kg/día durante aproximadamente el 70 % de la gestación no afectó a la oxitocina

ni a la vasopresina, debido a que los grupos expuestos a cocaína y el control se comportaron de forma similar.

En este estudio se hace énfasis en el análisis de la conducta materna, definida por una serie de pautas musculares que se presentan en un proceso espacio-temporal y a través de ellas se infieren los efectos de la cocaína; sin embargo, el hecho de no haber incluido correlatos neuroquímicos o electrofisiológicos no explica la falta de efectos de la cocaína en la frecuencia de los diversos índices de la CM. Así como tampoco consiste en explicar por qué las áreas cerebrales que modulan y las hormonas que influyen en la conducta materna no fueron afectadas por las dos dosis de cocaína probadas. Por lo que se enfatiza en los resultados basados en estudios similares, donde se puede comparar los efectos de determinadas dosis, vías de administración y periodo de administración durante la gestación.

Cabe resaltar que en este estudio, además de tener una amplia gama de pautas conductuales que conforman la CM, solo se analizó la frecuencia de presentación cada cinco segundos, lo que finalmente se totalizaba en los 15 minutos. Sería conveniente incluir el estudio de la latencia, la duración y la secuencia de cada pauta conductual en futuras investigaciones para poder advertir cambios sutiles producto de la cocaína en la gestación.

Como se analizó, la conducta materna postparto en las diferentes fases, desde el inicio, el mantenimiento y la declinación que se hace en el destete (Carrera-Guermeur, 2007; Champagne et al., 2003; Wang & Storm, 2011), se encontró que las conductas proximales como el amamantamiento y el arreglo al nido disminuyeron significativamente a lo largo de las observaciones; así como las conductas motoras como el husmeo ambiental y el autoaseo se incrementaron, mientras que la locomoción, las erguidas y las escaladas no variaron; y las conductas de automantenimiento fueron estables a lo largo de las observaciones; estas variaciones parecen ser normales en la CM en cada una de las fases, posiblemente debido a la importancia para la supervivencia de la madre y de las crías, al menos en los primeros días, de comer, beber, descansar y dormir (Champagne et al., 2003). Como no hubo efectos de la cocaína ninguna de las dosis, las variaciones encontradas en este estudio son las que normalmente ocurren en la CM, en las fases de inicio, mantenimiento y declinación.

Tanto los índices de conducta materna evaluados en el presente estudio (16 pautas conductuales), como el tiempo de observación (20 días consecutivos) fueron los dos factores que impidieron la comparación con otros estudios que han valorado los efectos de la administración de cocaína sobre la CM. Sobre todo debido a que en la mayoría de estas investigaciones se restringen al análisis de determinados índices como el recobro del nido, el amamantamiento, y

la construcción del nido, por citar algunos, y únicamente lo hacen durante los primeros días del postparto (Nephew & Febo, 2012).

La falta de efectos de la administración crónica de cocaína en la CM postparto da cuenta de la alta resistencia a los efectos tóxicos de la cocaína (25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día) de esta conducta, probablemente debido a la gran importancia que tienen esos cuidados para la supervivencia de la especie.

Debido a que posiblemente la cocaína altere otras características diferentes a las evaluadas en este estudio (como la frecuencia de presentación de las 16 CM cada cinco segundos), se sugiere que en próximas investigaciones se evalúen distintos índices conductuales más específicos, como la latencia de presentación, la duración o la secuencia de las diversas pautas conductuales para determinar los efectos sutiles de la cocaína en la conducta materna en el postparto.

REFERENCIAS

- Ackerman, J. P., Riggins, T., & Black, M. M. (2010). A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children. *Pediatrics*, *125*, 554-565. doi:10.1542/peds.2009-0637
- Adinoff, B., Devous, M. D., Williams, M. J., Best, S. E., Harris, T. S., Minhajuddin, A. Z., & Cullum, M. (2010). Altered neural cholinergic receptor systems in cocaine-addicted subjects. *Neuropsychopharmacology*, *35*, 1485-1499. doi:10.1038/npp.2010.18
- Alsina-Llanes, M., Brun, V. D., & Olazábal, D. E. (2015). Development and expression of maternal behavior in naive female C57BL/6 mice. *Developmental Psychobiology*, *57*, 189-200. doi: 10.1002/dev.21276
- Angoa-Perez, M., & Kuhn, D. M. (2015). Neuronal serotonin in the regulation of maternal behavior in rodents. *Neurotransmitter*, *2*, 1-6. doi: 10.14800/nt.615
- Bennett, D., Bendersky, M., & Lewis, M. (2007). Preadolescent health risk behavior as a function of prenatal cocaine exposure and gender. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *28*, 467-472. doi: 10.1097/DBP.0b013e31811320d8
- Caffrey, M. K., & Febo, M. (2014). Cocaine-associated odor cue re-exposure increases blood oxygenation level dependent signal in memory and reward regions of the maternal rat brain. *Drug and Alcohol Dependence*, *134*, 167-177. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.09.032
- Caldji, C., Diorio, J., & Meaney, M. J. (2000). Variations in maternal care in infancy regulate the development of stress reactivity. *Biology Psychiatry*, *48*, 1164-1174. doi: 10.1016/j.yfrne.2008.03.003
- Carrera-Guermeur, O. (2007). *Apego y Anorexia Nerviosa: manipulación de las experiencias tempranas y desempeño en el procedimiento experimental de anorexia basada en la actividad*. (Tesis inédita doctoral). Facultad de Psicología. Universidad de Santiago de Compostela USC. España. Recuperado de http://dspace.usc.es/bitstream/10347/2298/1/9788497508452_content.pdf
- Champagne, F. A., & Meaney, M. J. (2007). Transgenerational effects of social environment on variations in maternal care and behavioral response to novelty. *Behavioral Neuroscience*, *121*, 1353-1363. doi:10.1037/0735-7044.121.6.1353
- Champagne, F. A., Francis, D. D., Mar, A., & Meaney, M. J. (2003). Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiology & Behavior*, *79*, 359-371. doi: 10.1016/S0031-9384(03)00149-5
- Chaplin, T. M., Visconti K. J., Molfese, P. J., Susman, E. J., Klein, L. C., Sinha, R., & Mayes, L. C. (2014). Prenatal cocaine exposure differentially affects stress responses in girls and boys: Associations with future substance use. *Development and Psychopathology*, *18*, 1-8. doi:10.1017/S0954579414000716
- Colado, M. I., & Alguacil, F. (2008). *Drogas de abuso* (Capítulo 20). En: P. Lorenzo, A., Moreno, I. Lizasoain, J. C. Leza, M. H. Moro, M. H., Portolés, A. (Eds.), Velázquez, & Farmacología Básica y Clínica (pp 335-354). Buenos Aires: Edit. Médica Panamericana.
- Coleman, L. G., Liu, W., Oguz, I., Styner, M., & Crews, F. T. (2014). Adolescent binge ethanol treatment alters adult brain regional volumes, cortical extracellular matrix protein and behavioral flexibility. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *116*, 142-151. doi: 10.1016/j.pbb.2013.11.021
- Dow-Edwards, D., Iijima, M., Stephenson, S., Jackson, A., & Weedon, J. (2014). The effects of prenatal cocaine, post-weaning housing and sex on conditioned place preference in adolescent rats. *Psychopharmacology*, *231*, 1543-1555. doi:10.1007/s00213-013-3418-9
- Eiden, R. D., Schuetze, P., & Coles, C. D. (2011). Maternal cocaine use and mother-infant interactions: direct and moderated associations. *Neurotoxicology and Teratology*, *33*, 120-128. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2010.08.005>
- Eyler, F. D., Warner, T. D., Behnke, M., Hou, W., Wobie, K., & Garvan, C. W. (2009). Executive functioning at ages 5 and 7 years in children with prenatal cocaine exposure. *Developmental Neuroscience*, *31*, 121-136. doi:10.1159/000207500
- Febo, M., & Ferris, C. F. (2007). Development of cocaine sensitization before pregnancy affects subsequent maternal retrieval of pups and prefrontal cortical activity during nursing. *Neuroscience*, *148*, 400-412. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.05.026
- Frye, C.A., Rhodes, M.E., Raol, Y.H., & Brooks-Kayal, A. (2006). Early postnatal stimulation alters pregnancy neurosteroids in the hippocampus. *Psychopharmacology*, *186*, 343-50. doi:10.1007/s00213-005-0253-7
- Hancock, S., & Grant, V. (2009). Early maternal separation increases symptoms of activity-based anorexia in male and

- female rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 3, 394-406. doi: 10.1037/a0014736
- Hertenstein, M. J., Verkamp, J. M., Kerestes, A. M., & Holmes, R. M. (2006). The communicative functions of touch in humans and non-humans primates and rats. A review and synthesis of empirical research. *Genetic, Social and General Psychology Monographs*, 132, 5-94. doi:10.3200/MONO.132.1.5-94
- Hess, C. W., Hahn, M. E., Benno, R. H., & Schanz, N. (2002). Prenatal cocaine exposure alters maternal retrieval behavior in mice. *Behavioral Genetics*, 32, 259-266. doi:10.1023/A:1019776729821
- Jaworski, J., Francis, D., Brommer, C., Morgan, E., & Kuhar, M. (2005). Effects of early maternal separation on ethanol intake, GABA receptors and metabolizing enzymes in adult rats. *Psychopharmacology*, 181, 8-15. doi:10.1007/s00213-005-2232-4
- Johns, J. M., Elliott, D. L., Hofler, V. E., Joyner, P. W., McMurray, M. S., Jarrett, T. M., Haslup, A. M., Middleton, C. L., Elliott, J. C., & Walker, C. H. (2005). Cocaine treatment and prenatal environment interact to disrupt intergenerational maternal behavior in rats. *Behavioral Neuroscience*, 119, 1605-1618. doi:10.1037/0735-7044.119.6.1605
- Johns, J. M., Noonan, L. R., Li, L., & Pedersen, C.A. (1994). Effects of chronic and acute cocaine treatment on the onset of maternal behavior and aggression in Sprague-Dawley rats. *Behavioral Neuroscience*, 108, 107-112. doi:10.1037/0735-7044.108.1.107
- Johns, J. M., Noonan, L. R., Zimmerman, L. I., Li, L., & Pedersen, C. A. (1997). Effects of short- and long-term withdrawal from gestational cocaine treatment on maternal behavior and aggression in sprague-dawley rats. *Developmental Neurosciences*, 19, 368-374. doi:10.1159/000111234
- Kinsley, C. H., Turco, D., Bauer, A., Beverly, M., Wellman, J., & Graham, A. L. (1994). Cocaine alters the onset and maintenance of maternal behavior in lactating rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 47, 857-864. doi:10.1016/0091-3057(94)90288-7
- Kippin, T. E., Campbell, J. C., Ploense, K., Knight, C. P., & Bagley, J. (2015). Prenatal Stress and Adult Drug-Seeking Behavior: Interactions with Genes and Relation to Nondrug-Related Behavior. In *Perinatal Programming of Neurodevelopment* (pp. 75-100). New York: Springer. doi:10.1007/978-1-4939-1372-5_5
- Kristal, M. B. (2009). The biopsychology of maternal behavior in nonhuman mammals. *ILAR Journal*, 50, 51-63. doi: 10.1093/ilar.50.1.51
- Lambert, B. L., & Bauer, C. R. (2012). Developmental and behavioral consequences of prenatal cocaine exposure: a review. *Journal of Perinatology*, 32, 819-828. doi:10.1038/jp.2012.90
- Lester, B. M., Lin, H., Degarmo, D. S., Fisher, P. A., Lagasse, L. L., Levine, T. P., Shankaran, S., Bada, H. S., Bauer, C. R., Hammond, J. A., Whitaker, T. M., & Higgins, R. D. (2012). Neurobehavioral disinhibition predicts initiation of substance use in children with prenatal cocaine exposure. *Drug Alcohol Dependence*, 126, 80-86. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.04.014
- Lester, B. M., & Padbury, J. F. (2009). Third pathophysiology of prenatal cocaine exposure. *Developmental Neuroscience*, 31, 23-35. doi:10.1159/000207491
- Lippard, E. C., Jarrett, T. M., McMurray, M. S., Zeskind, P. S., Garber, K. A., Zoghby, C. R., Glaze, K., Tate, W., & Johns, J. M. (2015). Early postpartum pup preference is altered by gestational cocaine treatment: Associations with infant cues and oxytocin expression in the MPOA. *Behavioural Brain Research*, 278, 176-185. doi:10.1016/j.bbr.2014.09.045
- Lucantonio, F., Stalnaker, T. A., Shaham, Y., Niv, Y., & Schoenbaum, G. (2012). The impact of orbitofrontal dysfunction on cocaine addiction. *Nature Neuroscience*, 15, 358-66. doi:10.1038/nn.3014
- Martínez-Raga, J., Knecht, C., Ramírez, N., & Szerman, N. (2009) Sistemas de neurotransmisión glutamatérgica y adicción a la cocaína. *Progresos en el tratamiento farmacológico. Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 73, 63-72. Recuperado de http://www.spu.org.uy/revista/ago2009/02_TO_05.pdf
- McMurray, M. S. (2011). *A rodent model of cocaine's effect on the mother infant dyad*. (Order No. 3465053, The University of North Carolina at Chapel Hill). ProQuest Dissertations and Theses. Recuperado de <http://search.proquest.com/docview/883115430?accountid=45660>. (883115430)
- Ministerio de Salud de Colombia (4 de octubre de 1993). Resolución No. 008430 de 1993. Recuperado de <https://es.scribd.com/doc/49217912/RESOLUCION-NO-008430-DE-1993>
- Minnes, S., Singer, L., Meeyoung, O. M., Miaoping, W., Lang, A., & Yoon, S. (2014). Effects of prenatal cocaine/polydrug exposure on substance use by age 15. *Drug and Alcohol Dependence*, 134, 201-210. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.09.031
- Nelson, C. J., Meter, K. E., Walker, C. H., Ayers, A. A., & Johns, J. M. (1998). A dose-response study of chronic cocaine on maternal behavior in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 20, 657-660. doi:10.1016/s0892-0362(98)00016-6
- Nephew, B., & Febo, M. (2012). Effects of cocaine on maternal behavior and neurochemistry. *Current Neuropharmacology*, 10, 53-63. doi: 10.1159/000207491
- Office of Applied Studies (2007). *Results from the 2006 National Survey on Drug Use and Health: National findings* (DHHS Publication No. SMA 07-4293, NSDUH Series H-32).
- Olive, M. F., Koenig, H. N., Nannini, M. A., & Hodge, C.W. (2001). Stimulation of endorphin neurotransmission in the nucleus accumbens by ethanol, cocaine, and amphetamine. *The Journal of Neuroscience*, 21, 1-5. doi=10.1.1.336.2239
- Pereira, M., & Ferreira, A. (2015). Affective, Cognitive and Motivational Processes of Maternal Care. En *Perinatal*

- Programming of Neurodevelopment* (pp. 199-217). New York: Springer.
- Quiñones-Jenab, V., Batel, P., Schlussman, S. D., Ho, A., & Kreek, M. J. (1997). Cocaine impairs maternal nest building in pregnant rats. *Pharmacology Biochemist Behavior*, *58*, 1009-1013. doi:10.1016/S0091-3057(97)00311-0
- Richardson, G. A., Goldschmidt, L., Larkby, C., & Day, N. L. (2013). Effects of prenatal cocaine exposure on child behavior and growth at 10 years of age. *Neurotoxicology and Teratology*, *40*, 1-8. doi:10.1016/j.ntt.2013.08.001
- Rodríguez-Borrero, E., Rivera-Escalera, F., Candelas, F., Montalvo, J., Muñoz-Miranda, W. J., Walker, J. R., & Maldonado-Vlaar, C. S. (2010). Arginine vasopressin gene expression changes within the nucleus accumbens during environment elicited cocaine-conditioned response in rats. *Neuropharmacology*, *58*(1):88-101.
- Silverman, M. (1978) *Animal Behavior, in the laboratory*. New York: Lancet.
- Sinha, R. (2008). Chronic stress, drug use and vulnerability to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1141*, 105-130. doi:10.1196/annals.1441.030
- Stamatakis, A., Kalpachidou, T., Raftogianni, A., Zografou, E., Tzanou, A., Pondiki, S., & Stylianopoulou, F. (2015). Rat dams exposed repeatedly to a daily brief separation from the pups exhibit increased maternal behavior, decreased anxiety and altered levels of receptors for estrogens (ER α , ER β), oxytocin and serotonin (5-HT1A) in their brain. *Psychoneuroendocrinology*, *52*, 212-228. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.11.016
- Strathearn, L., & Mayes, L. C. (2010). Cocaine addiction in mothers: potential effects on maternal care and infant development. *Annals of the New York Academic Sciences*. 1187. 172-83. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05142.x
- Szyf, M. (2014). Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics. *Trends in Molecular Medicine*, *21*,134-144. doi:10.1016/j.molmed.2014.12.004
- Téllez-Mosquera, J., & Cote-Menéndez, M. (2005). Efectos toxicológicos y neuropsiquiátricos producidos por consumo de cocaína. *Revista Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia*, *53*, 10-26.
- Toth, M. (2015). Mechanisms of non-genetic inheritance and psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, *40*, 129-140. doi:10.1038/npp.2014.127
- Wang, Z., & Storm, D.R. (2011). Maternal behavior is impaired in female mice lacking type 3-adenylylcyclase. *Neuropsychopharmacology*, *36*, 772-781. doi:10.1038/npp.2010.211.
- Wickham, M. E., Senthilselvan, A., Wild, T. C., Hoglund, W. L., & Colman, I. (2015). Maternal depressive symptoms during childhood and risky adolescent health behaviors. *Pediatrics*, *135*, 59-67. doi:10.1542/peds.2014-0628
- Williams, S. K., & Johns, J. M. (2014). Prenatal and gestational cocaine exposure: Effects on the oxytocin system and social behavior with implications for addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *119*, 10-21. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2013.07.004
- Williams, S. K., Lauder, J. M., & Johns, J. M. (2011). Prenatal cocaine disrupts serotonin signaling-dependent behaviors: Implications for sex differences, early stress and prenatal SSRI exposure. *Current Neuropharmacology*, *9*, 478-511. doi:10.2174/157015911796557957