



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

LICENCIATURA EN BIOMEDICINA



Instituto de Fisiología

Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y el Control Motor

“La ansiedad un problema reemergente de salud mental.
Impacto e implicaciones”

Tesis para obtener el grado de:
Licenciatura en Biomedicina.

Presenta:
Norman Lima Serrano

Director de tesis:
Dr. y D. en C. José Ramón Eguibar Cuenca



Puebla, Junio 2021

Agradecimientos.

A todas las personas involucradas en mi crecimiento académico, y formación profesional; padres, profesores y amigos.

Al Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor, al Instituto de Fisiología y a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por ser los lugares de mi formación académica.

Resumen.

Los trastornos de ansiedad son las enfermedades mentales más prevalentes a nivel mundial, con una prevalencia de un 7,3%, siendo la sexta causa de años de discapacidad ajustados a los años de vida. En México, la prevalencia es de un 14.3%, siendo las mujeres el grupo de población con mayor índice de afectación. Es a través de los circuitos cerebrales que se da respuesta al estrés físico, social y ambiental como una forma de adaptación a los eventos novedosos, lo cuales pueden poner en riesgo la supervivencia del organismo. Para adaptarse, los animales recurren a reacciones defensivas, parte de su repertorio conductual, donde una respuesta inapropiada genera mal adaptación. En humanos, el Dr. Hans Selye fue el primero en proponer al *Síndrome de Adaptación General*, como el proceso de respuesta integradora para la adaptación al estrés. Unas décadas después, el Dr. Bruce McEwen propuso a la alostásis como un proceso dinámico de adaptación al estrés y que permite mantener la homeostasis. La alostásis involucra la respuesta de varios sistemas corporales, destacando entre ellos al eje hipotálamo-pituitario-adrenal, el sistema inmunológico, el metabolismo y la actividad neuronal. Cualquier falla o sobrecarga de estos mecanismos compensatorios pueden dirigir al organismo hacia una desregulación y la consecuente aparición de enfermedades.

La ansiedad es una emoción común y prevalente que funciona como un predictor de peligro, pero cuando aparece de manera inapropiada o ante situaciones inadecuadas, entonces se le considera un rasgo patológico, dando origen a los denominados trastornos de ansiedad. Los trastornos de ansiedad comparten varias características con la ansiedad o miedo fisiológico. Desde hace varias décadas se han buscado marcadores genéticos con estudios donde se establecen asociación de genoma completo para

determinar polimorfismos y mutaciones puntuales que ayuden a diagnósticos más tempranos. Pero los mayores esfuerzos de la investigación biomédica se enfocan a analizar a los circuitos neuronales involucrados en la ansiedad, principalmente el circuito límbico y el rol que juegan la amígdala, la corteza prefrontal y el hipocampo. Por último, se han llevado a cabo diversos estudios para dilucidar los factores sociales que se asocian con una mayor prevalencia de los trastornos de ansiedad.

El desarrollo de la investigación biomédica en los trastornos de ansiedad es fundamental y entre estos son los modelos experimentales en animales de laboratorio un factor clave para determinar sus bases neurobiológicas y para el análisis de nuevos compuestos terapéuticos para el tratamiento de los diversos trastornos de ansiedad.

Índice

- Introducción.
- Justificación
- El estrés y sus efectos.
- Las reacciones defensivas ante estresores
- El síndrome general de adaptación
- La alostásis
- La ansiedad
 - Miedo
 - Ansiedad
- Los trastornos de ansiedad
 - Trastorno de ansiedad por separación
 - Mutismo selectivo
 - Fobias
 - Trastorno de ansiedad social (Fobia social)
 - Trastorno de pánico
 - Agorafobia
 - Trastorno de ansiedad generalizada
 - Trastorno inducido por sustancias adictivas
 - Trastorno de estrés postraumático
 - Trastorno debido a otra afección medica
- Bases neurobiológicas de los trastornos de ansiedad.
 - Bases genéticas
 - Bases sociales y ambientales de la ansiedad
 - Bases neuronales de la ansiedad
- Los modelos animales de ansiedad
 - Validación predictiva
 - Validez de un modelo
 - Validez de constructo
 - El laberinto en cruz elevado
 - El campo abierto
 - La caja luz oscuridad
- Tratamientos de uso clínico para la ansiedad
 - Los inhibidores de recaptura de la serotonina
 - Las benzodiacepinas como ansiolíticos
 - Antihistamínicos
 - Otros fármacos empleados para el tratamiento de la ansiedad
- Conclusiones
- Perspectivas
- Bibliografía

Introducción.

A partir de los resultados obtenidos por la aplicación de los estudios de área de influencia Epidemiológica (ECA, de sus siglas en inglés) y de la Encuesta Nacional de Comorbilidad (NCS, de sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América, se ha podido establecer a los trastornos de ansiedad como las patologías mentales más prevalentes entre la población americana (11). Estos hallazgos fueron confirmados y ampliados mediante la aplicación de encuestas mundiales de salud mental (WMHS, de sus siglas en inglés), estimando que tiene una prevalencia mundial de los trastornos de ansiedad de un 7.3%, lo que ratificó su posición como los trastornos mentales más prevalentes (11).

De acuerdo a las WMHS existe una variación en la prevalencia de los trastornos de ansiedad entre los países, por ejemplo los trastornos de ansiedad en Nigeria tienen una prevalencia de tan solo un 0.1%; mientras que en Nueva Zelanda alcanza una prevalencia de hasta un 6.2%, atribuyendo estas variaciones a las diferencias socioculturales, económicas y a las políticas de salud pública (11).

Los trastornos de ansiedad son un problema creciente de salud pública mundial de acuerdo con el estudio de Carga Global de Enfermedad 1990-2019 (GBD, de sus siglas en inglés), en el cual se ha podido determinar a los trastornos de ansiedad como la sexta causa de años de discapacidad ajustada a los años de vida (DALYs, de sus siglas en inglés), sujetos en un rango de 10 hasta los 24 años de discapacidad en ambos sexos. Esta enfermedad mental ha avanzado seis puestos desde el año 1990, cuando se ubicó como la causa número doce. En mujeres los trastornos de ansiedad se encuentran ubicados entre las tres principales causas de DALYs (12).

Eaton y cols. (2018) analizaron en 25 estudios poblacionales la prevalencia de fobias específicas en el periodo que va desde 1984 hasta 2016 reportando que existe una mayor prevalencia en mujeres que en hombres a nivel mundial, destacando países como Chile y Hong Kong donde la prevalencia se triplica con respecto a la medida global, en comparación con poblaciones como las Mexicanas y las Puertorriqueñas en el sureste de California, donde se han reportado una menor prevalencia (15).

Mientras que en México en un estudio coordinado por la Dra. Medina-Mora y cols. (2007), a partir de la aplicación de la Encuesta Nacional de Comorbilidad de México, se analizó la prevalencia de los trastornos psiquiátricos en México, con una muestra poblacional de 2,500 participantes pertenecientes a zonas urbanas de la Ciudad de México, con un rango de edad entre los 18 hasta los 65 años. Los resultados muestran que un 26.1% de los mexicanos estudiados han tenido algún trastorno psiquiátrico durante su vida, de los cuales 14.3% fueron trastornos de ansiedad, principalmente las fobias específicas con una prevalencia de un 7%, siendo las mujeres el grupo que muestra una mayor incidencia de trastornos de ansiedad (16).

Justificación.

Debido al aumento en la prevalencia de los trastornos de ansiedad alrededor del mundo, los cuales deterioran la calidad de vida de grandes grupos poblacionales. Es de relevancia el conocimiento sobre todos los aspectos involucrados en el desarrollo, prevalencia y tratamiento de los trastornos de ansiedad, lo cual permitirá un análisis pormenorizado de los trastornos de ansiedad y sus efectos sobre la salud mental de distintas poblaciones humanas.

El estrés y sus efectos.

El cerebro es el principal órgano para la adaptación a los retos de la vida diaria, sean estos físicos, sociales o ambientales, mediante una respuesta activa para el mantenimiento de la homeostasis, lo que permite que todos los sistemas orgánicos operen en niveles óptimos. Esto implica entonces que existe una regulación y control dinámicos del funcionamiento del organismo para lograr la supervivencia y adaptación ante un medio ambiente cambiante (40).

Entonces el estrés es una respuesta física o conductual ante una posible o inminente amenaza, la cual altera la homeostasis del organismo, la cual varía en intensidad y duración dependiendo del tipo de estresor (2,40). La respuesta al estrés debe tener un estresor, por ejemplo, exponerse a un depredador, lo cual genera una respuesta para librarse de dicha amenaza. Sin embargo, existen condiciones de la vida diaria que producen estrés crónico excesivo que pueden desencadenar efectos indeseables al alterar las respuestas conductuales, produciendo el desgaste de los procesos involucrados, y aumentando la susceptibilidad a distintos tipos de enfermedades (40,41).

Todos los sistemas involucrados en la respuesta al estrés se encuentran altamente conservados entre todos los vertebrados, la activación de estos sistemas median los procesos de "*huida o lucha*", ya que una correcta y adecuada elección del tipo de respuesta aumenta las probabilidades de adaptación y supervivencia (41).

El estrés puede entonces considerarse como una forma de incertidumbre, ya que es desencadenado por eventos novedosos, impredecibles e incontrolables, por lo que el organismo debe reducirla mediante una respuesta activa (43). En primer lugar el

organismo recibe información sensorial del medio ambiente por una señal adecuada que es una inferencia activa, lo que aumenta la atención y la vigilancia; para después con base en el “*conocimiento previo*” desarrollar una predicción que permita la toma de una decisión adecuada para librarse de dicha incertidumbre. Una vez tomada la decisión se procede a analizar los resultados, comparando la predicción con el resultado final que culmina con un aprendizaje que desarrolla “*conocimiento posterior*” y una adaptación a las demandas para la supervivencia (43).

Una aceleración en el proceso de envejecimiento está relacionado con la exposición crónica a situaciones estresantes, ya que estas aumentan la probabilidad de una mala adaptación y deterioran la calidad de vida. Se ha reportado que situaciones como son una economía frágil, una salud deficiente, conflictos interpersonales, violencia, abuso, etc. producen estrés y esto se ha correlacionado con un deterioro de la memoria, de la actividad cognitiva; así como un aumento de las conductas ansiosas en edades avanzadas por lo que la exposición continua a dichos estresores lo que provoca un alto riesgo de padecer distintas patologías, como son los trastornos del sueño principalmente en adultos mayores a 60 años de edad (45,46).

Las reacciones defensivas ante estresores.

Las reacciones defensivas son parte del repertorio conductual expresado en todos los mamíferos, permitiendo su adaptación a los cambios medio ambientales, ya sea que se activen los sistemas de defensa y/o de ataque, ante peligros como pueden ser la exposición a peligros, infecciones u otras amenazas medio ambientales (1).

Dentro de los mamíferos son los roedores: ratas y ratones, en las cuales se han realizado la mayoría de los estudios experimentales. Los roedores expuestos a estresores manifiestan reacciones de defensa o de ataque de manera estereotipada, lo que permite evaluarlas de una manera eficaz y eficiente. Los roedores no poseen estructuras de defensa como son las espinas o los caparzones presentes en algunas especies, por lo que dependen solamente de su despliegue conductual de defensa y cualquier déficit se manifiesta como una inadecuada respuesta conductual que puede ser fácilmente medible en condiciones controladas de laboratorio (1,10).

El síndrome general de adaptación

El Dr. Hans Selye en los 50's del siglo pasado, propuso al "*Síndrome General de Adaptación*" como una forma en que el organismo responde antes los retos ambientales. Con el paso del tiempo el síndrome derivó a la palabra estrés, que significa tensión. De tal forma que los estresores son tensiones físicas o mentales que pueden generar una reacción inadecuada, y está a su vez llevar a diversos procesos patológicos. Entonces son la adaptación y resistencia al estrés prerrequisitos fundamentales para la vida; y la persistencia de un estresor o la exposición permanente a este las que ocasionan enfermedad (17).

La adaptación al estrés es una de las actividades principales de los organismos, considerada como una forma de adaptación evolutiva ante el estrés social y físico, lo que permite manejar eventos de la vida diaria necesarios para la supervivencia y finalmente tener descendencia (8,18).

EL síndrome general de adaptación se caracteriza por integrar reacciones defensivas donde participan mecanismos neuronales, endócrinos e inmunológicos íntimamente relacionadas en donde se balancean las respuestas ante un posible daño y los mecanismos de adaptación (17).

El síndrome general de adaptación está conformado principalmente por tres fases: la reacción de alarma, la fase de resistencia y la fase de agotamiento. Estas fases no siempre se llevan a cabo en un orden específico o con una reacción igual debido a que el síndrome general de adaptación es polimórfico (17). Por lo que las reacciones específicas dependerán del estresor y de los factores condicionantes debido a la exposición previa, el contexto y la respuesta que provocó el estresor. En cada individuo, además es determinante la herencia, los trastornos o enfermedades preexistentes, la dieta o la exposición previa a otros estresores (17).

La alostásis.

La alostásis definida por Sterling y Eyer en 1988 como “*lograr estabilidad a través del cambio*”, es el proceso activo de adaptación de manera integral al estrés agudo como puede ser la huida de un depredador. La alostásis es entonces la encargada del mantenimiento de la homeostasis, lo que permite al cerebro generar experiencias, memorias, evaluaciones del miedo, con lo cual se pueden anticipar los requerimientos fisiológicos propios de una reacción intensa del sistema adrenérgico y endocrino (véase Figura 1). Esto conlleva al organismo a un estado alostático, condición donde el organismo se encuentra fuera de los niveles normales de su homeostasis, pero estable

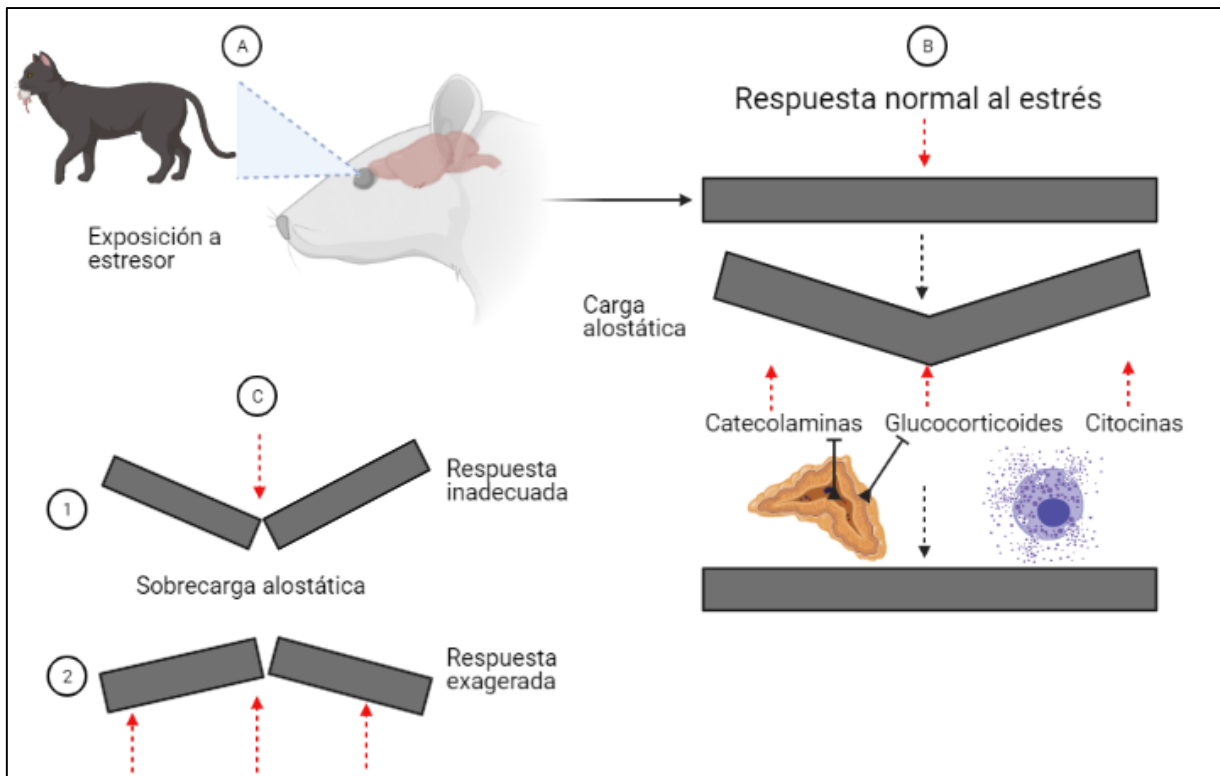


Figura 1. Alostásis y sobrecarga alostática. A) Exposición a un estresor; presencia de un depredador. B) Respuesta normal al estrés por los sistemas alostáticos. C) Tipos de sobrecarga alostática, (1) La sobrecarga alostática debida a una respuesta inadecuada de los sistemas alostáticos. (2) Cuando el exceso de alostásis producida por una respuesta exagerada de los sistemas alostáticos.

lo que le permite regular en este nuevo nivel de regulación y control de sus variables, por ejemplo al vivir por arriba de los 2,000 metros sobre el nivel medio del mar se producen una serie de adaptaciones que permiten vivir en zonas donde la presión parcial de oxígenos es menor (8, 22, 40,49).

Mediante la evaluación de la carga alostática, que es la acumulación de factores estresantes a los que se está expuesto, se responde a través de mediadores como son los niveles de cortisol, de cambios en el sistema inmune, en el metabolismo y en la actividad neuronal (8,42).

La acumulación resultante del estado alostático es un estado adaptativo que en algunos animales como en las aves se produce un incremento de los niveles de glucocorticoides antes de la migración y este tenor alto de glucocorticoides aumenta los reservorios de grasa que se emplearán en el esfuerzo migratorio. Sí la carga alostática persiste y aumenta es posible que se llegue a una sobrecarga que desregule los sistemas y altere los mecanismos de control y por ende vulnere al organismo (42).

Cuando las respuestas ante un estresor son inadecuadas o el organismo es incapaz de adaptarse, se le considera como un agente causal asociado a distintas psicopatologías por ejemplo la ansiedad, la depresión o el trastorno de estrés post-traumático (8).

Existen cuatro causas principales para el desarrollo de una sobrecarga alostática:

- a. La exposición a un estrés crónico.
- b. El fallo de habituación ante los desafíos que se presentan de manera reiterada.
- c. Cuando existe una incapacidad de detener la respuesta alostática por parte de los sistemas de regulación y control.

- d. Una respuesta alostática inadecuada que desencadena cambios inadecuados en los sistemas de regulación y control.

Hay dos tipos principales de sobrecarga alostática:

La primera se debe a un exceso de los recursos demandados para la supervivencia que sobrepasan los recursos que ingresan, esto produce emaciación. En segundo, sí la demanda de recursos no excede al recurso que ingresa al organismo, pero este almacena más recursos de los requeridos, lo que lleva a obesidad por ejemplo (42).

Es el factor liberador de corticotropina (FLC), así como los corticosteroides que se liberan producto de la acción del FLC los que juegan un papel crucial en el establecimiento del nuevo estado alostático para confrontar cargas alostáticas mayores. Estas demandas excesivas se han correlacionado con la aparición de alteraciones mentales como son la ansiedad y la depresión (22,23).

Es entonces el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) el encargado de la liberación de FLC por el hipotálamo, que a su vez libera a la hormona adrenocorticotropa (ACTH, de sus siglas del inglés) desde la glándula pituitaria y a la liberación de glucocorticoides desde las glándulas suprarrenales, las cuales dan la respuesta al estrés. De esta forma se activa también la médula adrenal que libera catecolaminas las cuales elevan la presión sanguínea, activan los sistemas metabólicos para la pelea o huida, y de manera concomitante a las respuestas emocionales que se asocian a confrontar al agente que produjo la activación del eje HPA (23,41).

Es la corticosterona, el glucocorticoide liberado por la glándula suprarrenal lo cual aumenta la disponibilidad de las fuentes de energía disponibles mediante la activación

de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, y al mismo tiempo tiene un papel regulador negativo sobre el eje HPA reduciendo su actividad, al reducir la expresión del ARN mensajero del FLC en el hipotálamo, lo que deriva en una reducción de los niveles de ACTH y de corticosterona (41).

El eje HPA también tiene consecuencias sobre la conducta, aumentando las conductas relacionadas a la ansiedad y a la depresión en roedores expuestos a un estresor agudo, que son consideradas como una respuesta adaptativa para evitar las amenazas. Por otra parte, el estrés crónico lleva a una aparición de conductas ansiosas sin la necesidad de que exista una amenaza aparente pudiendo ser consideradas por lo tanto como conductas patológicas (41).

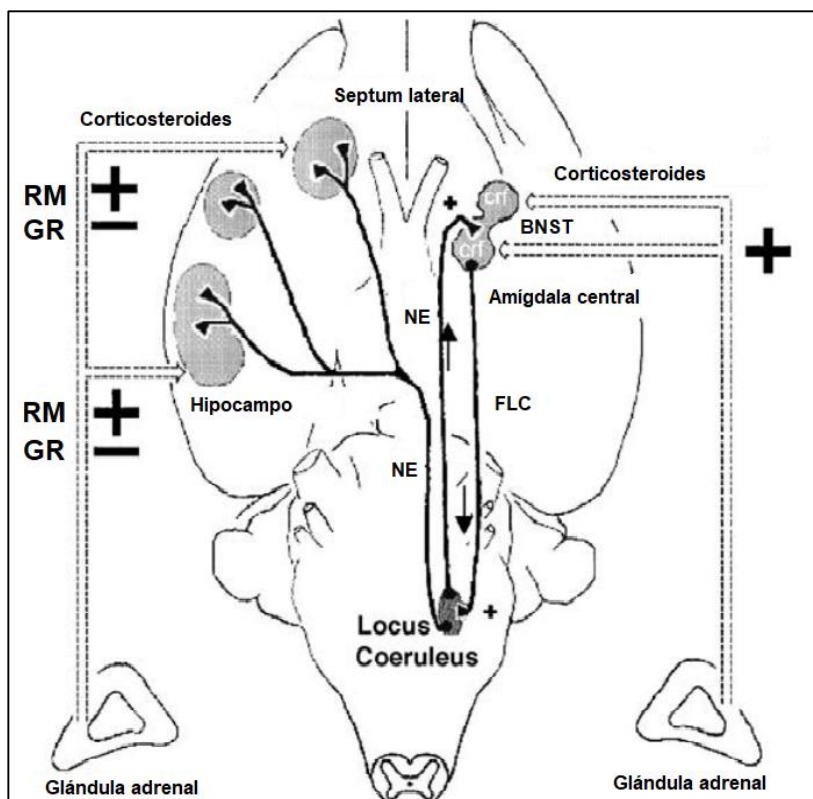


Figura 2. Rol central de los corticosteroides y del factor liberador de corticotropina (FLC) en la producción del estado alostático y la ansiedad. El estrés aumenta los niveles de los corticosteroides y del FLC en la amígdala central y el núcleo de la base de la estría terminal (BNST, de sus siglas en inglés). Mediante el FLC la amígdala central y el BNST generan actividad noradrenérgica (NE) comandada desde el *locus coeruleus* que a su vez activa al FLC en la amígdala central. Los corticosteroides además activan al hipocampo y al septum lateral mediante receptores a mineralocorticoides (RM), así como receptores a glucocorticoides (RG), generando una potenciación al miedo. Receptores a mineralocorticoides (RM), Receptores a glucocorticoides (RG). [Modificada de

El estrés constante y la desregulación de varios sistemas corporales están presentes en diversos trastornos mentales como son los trastornos de ansiedad que generan hiperactividad del eje HPA, aumentando la liberación del FLC, así como de la actividad noradrenérgica (véase Figura 2).

A partir de la actividad circadiana del eje HPA existe una influencia sobre la flexibilidad de la respuesta ante un estresor, al modificarse las respuestas ante retos predecibles a lo largo del día, existiendo niveles de mayor concentración de glucocorticoides en el inicio de la fase activa, tanto en humanos como en distintos modelos animales. Esta hormona aumenta la actividad cognitiva, depleta las reservas de energía y disminuye la respuesta inflamatoria. La desincronización interna de los ritmos circadianos del eje HPA contribuye a la mala adaptación aumentando la probabilidad de desarrollar distintas patologías mentales y físicas, como el trastorno de depresión mayor, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares además de disminuir la respuesta inmune. La exposición reiterada a estresores se ha relacionado también a un proceso de envejecimiento prematuro. Un aspecto relevante son las alteraciones que produce el cambio en los turnos en el trabajo, el cual es capaz de inducir alteraciones metabólicas, del sueño y de la actividad cognitiva (44).

Adicionalmente, una constante elevación de los niveles de glucocorticoides por una hiperactividad del eje HPA, produce en mujeres el trastorno de depresión mayor y la enfermedad parecida al síndrome de Cushing, produciendo una reducción de la masa del hipocampo con atrofia de las neuronas piramidales y una baja neurogénesis en el giro dentado (47,49).

La ansiedad.

La ansiedad es una de las emociones más comunes y prevalentes que expresa el ser humano y muchos otros animales, la cual es definida tanto por sus características subjetivas como sus componentes conductuales y fisiológicos (2). Es expresada en condiciones de normalidad ante eventos de la vida diaria con respuestas como son la aprensión, la tensión y la agitación que resultan en un cambio adaptativo (2). Las reacciones fisiológicas incluyen, temblores, sudoración, aumento en la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, así como un aumento del tono muscular (2). La ansiedad se origina a partir de diversos factores entre los que destaca la susceptibilidad genética, los factores epigenéticos, especialmente la exposición a eventos adversos y/o estresores en edades tempranas del desarrollo (2).

La ansiedad se considera como una patología cuando ocurre de manera inadecuada o con una mayor severidad además de que se tiene poco o nulo control sobre la situación. Es importante destacar que se genera ante eventos u objetos que no representan un peligro o amenaza evidente, pero que se perciben como tales (2).

La ansiedad entonces es un trastorno psicopatológico que es definida por criterios de diagnóstico específicos y por las disfunciones neurobiológicas que conduce a discapacidades familiares, sociales y ocupacionales (2).

Con base a lo propuesto por Stefan y cols. (2014), quienes reportaron mediante un estudio multicultural en distintos grupos pertenecientes a los Estados Unidos de América. Los trastornos de ansiedad se encuentran fuertemente relacionados a factores genéticos, así como a diferentes factores culturales, los cuales modifican a su vez la prevalencia y

también como son valorados por los pacientes. Entonces los denominados factores étnicos asociados a las creencias sobre el funcionamiento del cuerpo, las diferentes interpretaciones de las enfermedades o las condiciones socio-económicas, etc. tienen una importancia porque determinan la forma como se afrontan a las demandas de la vida diaria (11,3).

De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-5, de sus siglas en inglés), los trastornos de ansiedad comparten determinadas similitudes como lo son el miedo y la ansiedad excesiva (4). Por lo tanto, el miedo como la ansiedad comparten similitudes psicobiológicas, ya que en ambas nos llevan a experimentar temor, angustia y por otro lado sus similitudes fisiológicas como son las respuestas ante el estrés con elevación del ritmo cardiaco, la sudoración, el temblor, la sensación de falta de aire o de muerte inminente (2).

Aún con estas similitudes cabe destacar que el miedo y la ansiedad no son lo mismo y poseen una definición adecuada lo que permite diferenciarlas:

Miedo: Se distingue por ser una respuesta normal ante estímulos amenazantes que representan un peligro inmediato. Es una respuesta transitoria que se presenta ante estímulos bien definidos permitiendo su confrontación o bien la adaptación a estos (2,5).

Ansiedad: Es un estado emocional básico que anticipa al peligro, que consiste en una respuesta más sostenida, sí se compara con el miedo, y que se compone de elementos afectivos, perceptivos y cognitivos. (2,5).

Los trastornos de ansiedad.

En el manual DSM-5 se establecen los criterios para la clasificación de los trastornos de ansiedad, integrada por un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten características de miedo excesivo o bien de ansiedad persistente, con una duración mayor a seis meses, a menudo causada por la presencia de un estresor que se repite (4).

Los trastornos de ansiedad difieren en el tipo de evento y en la severidad que lo desencadena permitiendo la diferenciación a través de distintos exámenes como lo es el sistema de información de medición de resultados reportado por el paciente (PROMIS, de sus siglas del inglés). Un banco de preguntas que autoevalúa el miedo, la preocupación, la sobre exaltación y los síntomas somáticos relacionados con la ansiedad, en una prueba para evaluar a adultos (14).

Existe también un autoinforme pediátrico para que los padres evalúen a sus hijos, además de la Escala del Trastorno General de Ansiedad de 7 puntos (GAD-7, de sus siglas del inglés), o la medida de gravedad para el trastorno de ansiedad generalizada en adultos, que es una encuesta de 10 puntos, ambas encargadas de diagnosticar y medir la severidad de los trastornos de ansiedad, las cuales pueden complementarse con valoraciones clínicas (13,14).

Dentro de la clasificación del manual DSM-5 se describen las características clínicas de los siguientes trastornos:

Trastorno de ansiedad por separación: Presente principalmente en niños que tienen un miedo o ansiedad excesivo inducido por la idea de la separación o el posible daño que pueda sufrir alguna persona cercana en el momento de la separación (4).

Mutismo selectivo: Se caracteriza principalmente por una ausencia de motivación para hablar cuándo se debe hacer, aunque en otro tipo de situaciones no existe ningún problema, lo que conlleva a problemas en el ámbito laboral, escolar e incluso familiar (4).

Tabla 1. Prevalencia a miedos específicos evaluados a través de diferentes encuestas en diferentes países.

	NESARC	NCS	NEMESIS
Animales	19.7%	22.2%	12.6%
Alturas	18.7%	20.4%	19.1%
Volar	11.4%	13.2%	6.9%
Espacios cerrados	11.1%	11.9%	9.5%
Agua	9.5%	9.4%	7.1%
Tormentas	7.6%	8.7%	7.0%
Sangre	7.4%	13.9%	9.5%

Información obtenida a través de la aplicación de la encuesta nacional epidemiológica de alcohol y condiciones relacionados (n=43093); NESARC, de sus siglas del inglés. Así como en la encuesta nacional de comorbilidad (n=8098); NCS, de sus siglas del inglés y del estudio de incidencia y encuesta de la salud mentas de los Países Bajos (n=7076); NEMESIS, de sus siglas del inglés. [Modificado a partir de los datos de Eaton y cols. (2018)]

Fobias: Existe una evasión por una ansiedad anticipada o miedo persistente a un objeto o situación definidos, como lo es el miedo a las arañas o el miedo a las alturas, la reacción es inmediata en cuanto aparece el estímulo objeto de la fobia. (2,4, véase Tabla 1).

Trastorno de ansiedad social (Fobia social): Se presenta en personas que tienen un miedo ante situaciones que requieren una exposición social, donde predomina la idea de ser juzgados negativamente, afectando las interacciones sociales tales como la posibilidad de relacionarse con personas desconocidas. Ante situaciones en las que se puede observar al individuo comiendo o bebiendo, y situaciones en las que el individuo se desempeña frente a otros como en el miedo de estar en una conferencia (2,4).

Trastornos de pánico: Esta caracterizado por una respuesta súbita ante situaciones específicas que generan un cambio de la conducta del individuo. Los ataques de pánico son oleadas abruptas de miedo intenso de una duración corta con un rango que va de minutos a unas pocas horas, que son acompañados de síntomas físicos internos como la taquicardia, la sensación de asfixia, temblores, estremecimiento, sudoración, molestias abdominales, mareos y/o cognitivos como despersonalización, miedo de enloquecer o miedo a morir (2,4).

Agorafobia: La agorafobia es el miedo a encontrarse en situaciones que se encuentran fuera del área de confort del individuo, como lo es estar en el transporte público o estar en medio de una multitud, donde se dificultaría escapar o pedir ayuda en caso de necesitarla. Incluye síntomas como la despersonalización, desrealización, mareos y síntomas cardíacos y respiratorios (2,4).

Trastorno de ansiedad generalizada: De una duración mayor a 6 meses, caracterizada por una preocupación excesiva y ansiedad persistente por situaciones sociales, laborales o personales difíciles de controlar. El individuo experimenta síntomas que incluyen inquietud, fatiga, irritabilidad, tensión muscular, con una hiperreactividad del sistema nervioso simpático, lo que incluso puede llevar hasta trastornos del sueño como el insomnio (2,4).

Trastorno inducido por sustancias adictivas: Implica una ansiedad que es generada por el consumo de drogas o medicamentos, o por la abstinencia que se genera al frenar el consumo de estas que produce un anhelo muy intenso por consumirlas (4).

Trastorno de estrés post-traumático: Se caracteriza principalmente por la aparición de reacciones emocionales como el miedo, el horror y la falta de esperanza después de haber vivido o presenciado uno o más eventos traumáticos como pueden ser situaciones que amenacen a la vida, lesiones graves o violencia sexual, comúnmente el individuo tiene recuerdos constantes e involuntarios de dicho evento traumático (4).

Trastorno debido a otra afección médica: En este trastorno los síntomas de ansiedad son la consecuencia fisiológica de otra condición médica donde la ansiedad es clínicamente significativa, un ejemplo de esto es el trastorno pulmonar obstructivo crónico (4, véase Tabla 2).

Tabla 2. Enfermedades que tienen como característica la aparición del trastorno de ansiedad

Enfermedades endocrinas	Hipertiroidismo, hipoglucemia, hiperadrenocortisolismo, feocromocitoma.
Enfermedades cardiovasculares	Insuficiencia cardiaca congestiva, embolia pulmonar, arritmia y fibrilación auricular.
Enfermedades respiratorias	Trastorno pulmonar obstructivo crónico, asma, neumonía.
Alteraciones metabólicas	Deficiencia de vitamina B ₁₂ , porfirias.
Enfermedades neuronales	Disfunción vestibular, encefalitis, trastorno convulsivo, neoplasmas.
Condiciones médicas que incluyen a la ansiedad como una manifestación clínica como un síntoma de relevancia clínica, generando un trastorno de ansiedad debido a otra afección médica. [Con datos del DSM-5]	

Bases neurobiológicas de los trastornos de ansiedad.

Bases genéticas: Hay una gran variedad de investigaciones que estudian las bases genéticas de los trastornos de ansiedad, con la finalidad de entender la relación entre el genoma con la aparición y prevalencia de los trastornos de ansiedad (2,6). Dichos estudios muestran un componente hereditario en los trastornos de ansiedad como los realizados en gemelos idénticos o univitelinos, en los cuales se establecen las tasas de

concordancia para el trastorno de pánico, siendo más altas en los gemelos monocigóticos respecto de los gemelos dicigóticos (2,7). A pesar de estos estudios es evidente la falta de estudios de asociación de genoma completo (GWAS, de sus siglas en inglés), que permitan encontrar relaciones genéticas en la población en general con o sin trastornos de ansiedad (6).

En un estudio del tipo GWAS realizado por Levey y cols. (2020), mediante la aplicación de una escala de detección de trastorno de ansiedad generalizada de 2 ítems (GAD-2, de sus siglas en inglés), realizado en la base de datos del Programa de Millones de Veteranos en los Estados Unidos de América, que representa el biobanco de ansiedad generalizada más grande en el mundo enfocado a la población de exsoldados estadounidenses. Este estudio permitió el análisis de dos subgrupos poblacionales, los euroamericanos y los afroamericanos. Los resultados muestran una incidencia de ansiedad más severa en la población afroamericana (6).

A partir del análisis de la puntuación de riesgo poligénico (PRS, de sus siglas en inglés) basado en el análisis GAD-2, en el Programa de Millones de Veteranos, se mostró que existe una comorbilidad entre la ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, así como depresión con una superposición genética significativa (6). Los resultados más significativos obtenidos por el estudio antes mencionado de polimorfismos génicos variaron de acuerdo con cada subgrupo poblacional, los afroamericanos el principal resultado es un polimorfismo en el locus que codifica para el canal receptor de potencial transitorio catiónico subfamilia V miembro 6 (TRPV6, de sus siglas en inglés). Mientras que la población euroamericana se asocia al locus de enlace especial de la secuencia

rica en AT1 (SATB1, de sus siglas en ingles), el cual está involucrado en el neurodesarrollo y el cual cambia su expresión en los pacientes con ansiedad (6).

Existen diversos estudios que relacionan la aparición y modulación de los trastornos de ansiedad y depresión con la deficiencia, desregulación o variación genética de los receptores para la serotonina (36). Para el caso del receptor de serotonina subtipo 1A, el cual es codificado por el gen HTR1A, y se expresa en la corteza prefrontal, en la corteza temporal y en el sistema límbico. Este receptor ha sido relacionado con la fisiopatología de los trastornos de ansiedad y de depresión (36,37). Strobel y cols. (2003) analizaron el polimorfismo HTR1A-109 en 284 estudiantes germanos, encontrando una relación del polimorfismo con facetas de personalidad ansiosas y depresivas (37).

Adicionalmente, el polimorfismo en la región promotora del receptor de serotonina subtipo 1A C(-1019)G, ha sido estudiado por su relación de una mayor susceptibilidad a la comorbilidad del trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de depresión mayor. Este gen participa en la expresión de autorreceptores presinápticos y disminuyen también la expresión de los receptores postsinápticos, alterando de esta forma la transmisión serotoninérgica (37).

Las bases sociales y ambientales de la ansiedad: Dentro de las principales influencias se encuentran eventos traumáticos ocurridos durante la infancia, por ejemplo, maltrato infantil, el abuso sexual, los accidentes, así como la influencia del tipo de crianza recibida el cual impacta en la conducta de los individuos en la edad adulta (2). Adicionalmente, la disponibilidad de sustancias nocivas como el alcohol o tabaco o de otras drogas ilícitas que son determinantes para la aparición de los trastornos de ansiedad (2,4).

De hecho estudios experimentales han mostrado que rutinas sanas como son el ejercicio diario, una dieta adecuada, una buena rutina de sueño, así como conductas maternas adecuadas durante el desarrollo en las ratas de laboratorio disminuyen la reactividad ante eventos estresantes en la edad adulta y por lo tanto con una disminución del riesgo de padecer trastornos de ansiedad (49).

Bases neuronales de la ansiedad: La respuesta ante los estímulos condicionados en respuesta miedo y la ansiedad en animales de laboratorio han podido mostrar que los circuitos neuronales donde participa la amígdala, una estructura del sistema límbico altamente conservada entre las diferentes especies juega un rol central en las respuestas de miedo (2,9). La amígdala tiene el tamaño de una almendra, se localiza en el lóbulo temporal. Es una estructura relevante para el proceso emocional y está formada de múltiples núcleos interconectados que se localizan a nivel del lóbulo temporal de la corteza cerebral; constituida por un grupo de núcleos centrales, núcleos basolaterales y un grupo de núcleos cortico-mediales, encargados de la respuesta emocional negativa como lo es el miedo y la ansiedad (2,9; véase Figura 3).

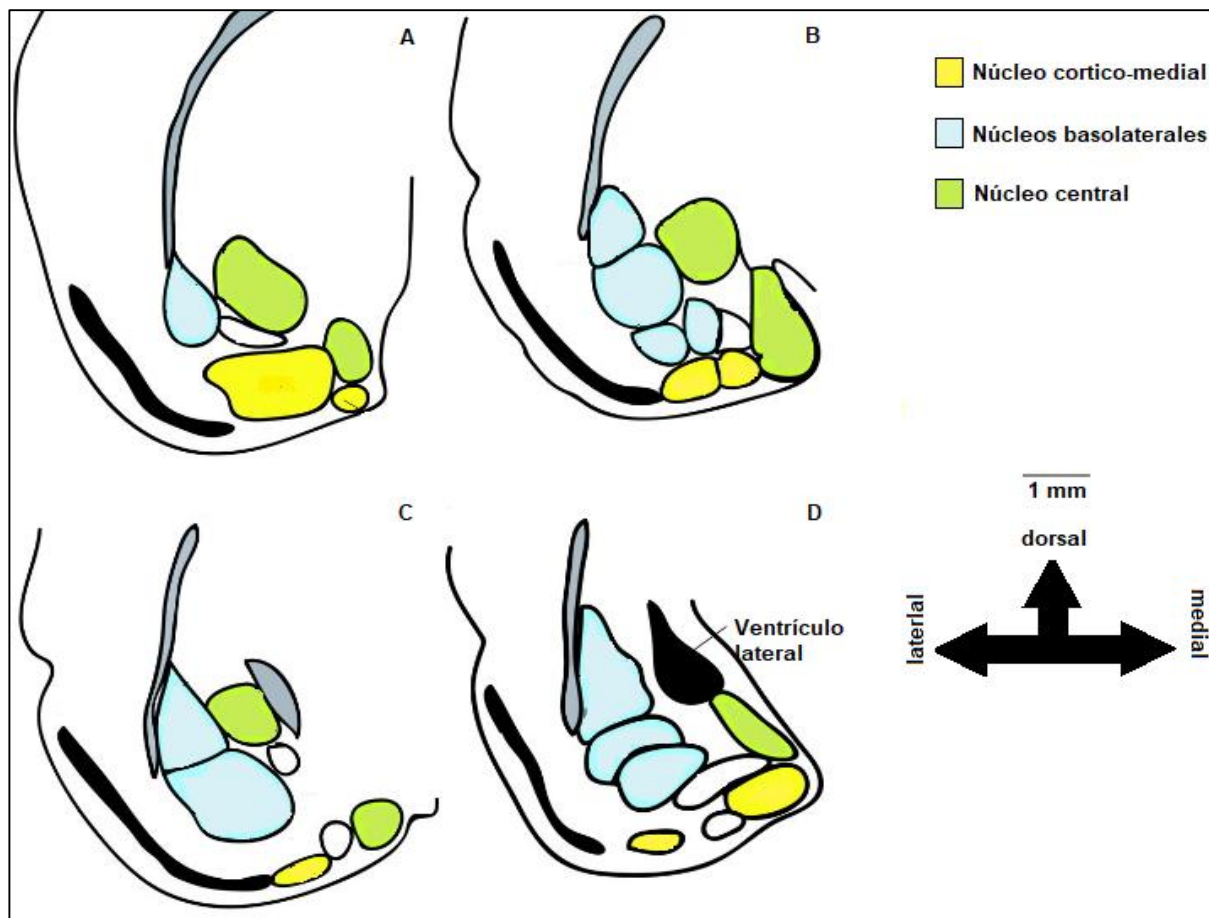


Figura 3. Estructura anatómica de la amígdala en roedores. La amígdala está compuesta por tres grupos de núcleos principales en color amarillo están los núcleos cortico-mediales, en color azul son los núcleos basolaterales y de color verde los núcleos centrales. Cortes coronales que van de rostral (A) a caudal (D). [Modificado de Sah y cols., (2003)]

Los núcleos centrales están involucrados en la respuesta conductual y fisiológica al miedo, conectado a diversas estructuras cerebrales como son el núcleo parabraquial, el núcleo lateral del hipotálamo y el *locus coeruleus* (2,9).

En diversos estudios empleando modelos animales, principalmente roedores, se ha establecido que la aplicación de choques eléctricos en las patas produce cambios

robustos y reproducibles en la amígdala (9), esta reacción es denominada como condicionamiento de respuesta al miedo.

Este condicionamiento al miedo es realizado mediante la aplicación a un estímulo condicionado inocuo (CS, de sus siglas del inglés) por ejemplo un sonido o un destello de luz, asociado a un estímulo incondicionado nocivo (US, de sus siglas del inglés) como son los choques eléctricos en las patas. Esta asociación genera una respuesta de conductas defensivas del animal ante el estímulo CS, lo que provoca cambios conductuales y neuronales permanentes debidos al proceso de aprendizaje al contexto de miedo (19; véase Figura 4).

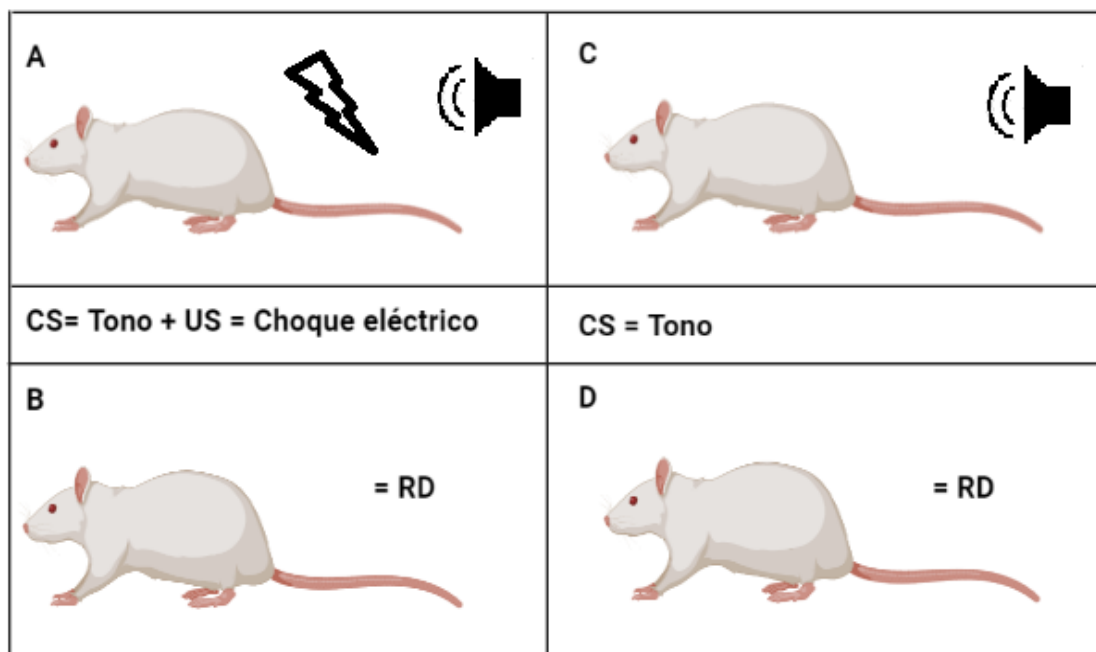


Figura 4. Condicionamiento clásico al miedo. A: Animal no condicionado. **B:** Animal condicionado al que se aplica el estímulo pareado CS=US para generar el condicionamiento y la respuesta defensiva (RD). **C:** Animal condicionado. **D:** Animal condicionado que recibe el CS generando una RD.

Estudios empleando el paradigma de miedo condicionado clásico realizados por Quirk y cols. (1995) mostraron que existen cambios neuroplásticos en los circuitos neuronales de los núcleos laterales de la amígdala, considerados como la zona de recepción sensorial y procesamiento de contexto. La aplicación pareada de los estímulos CS-US aumento hasta en cinco veces la respuesta de las neuronas pertenecientes a la región dorsal de los núcleos laterales de la amígdala, comparado con la respuesta obtenida previa al condicionamiento (19).

El miedo condicionado es entonces una respuesta activa en la amígdala que se presenta tanto en otros animales, como en roedores, además se sabe que estos animales comparten procesos similares de memoria al miedo de largo plazo con los primates incluyendo a los humanos (9). Por lo que se puede afirmar que es la amígdala la estructura que procesa los estímulos medio ambientales e integra el contexto para producir la respuesta al miedo. La amígdala recibe aferencias sensoriales olfatorias, somato-sensoriales, gustatorias, viscerales, auditorias y visuales a través de la corteza cerebral, siendo principalmente proyecciones de tipo glutamatérgico, siendo una interface para las respuestas emocionales (34).

La corteza prefrontal (CP), especialmente en su área medial (mCP), integra información de todas las fuentes sensoriales específicas procesándolas, recibiendo aferencias y enviando diversas eferencias, principalmente del grupo basolateral de los núcleos de la amígdala (34), lo que le da un rol integrador, modula las conductas emocionales y sociales en conjunto con la amígdala. De hecho, opera como un circuito cuya excitabilidad de este par de estructuras genera un aumento de las conductas ansiosas y una reducción de las conductas sociales en ratones (35).

El hipocampo se encuentra fuertemente relacionado con la mCP, las conexiones más robustas provienen del área ventral del hipocampo (vHPC), y se han reportado que existe una alta sincronización de la actividad neuronal en respuesta ante los estímulos de tipo ansiogénicos (38), lo que sugiere su participación en la regulación de las conductas ansiosas al proveer información contextual en la mPC. Este circuito participa en la toma de decisiones de reacciones de defensa o de exploración del medio ambiente al ser un centro integrador de diferentes tipos información (38). El hipocampo tiene entonces un papel conjunto con la amígdala de proveer información del contexto del mundo exterior, lo que le permite a la amígdala ejercer la consolidación de las memorias al miedo (34).

Las vías eferentes de la amígdala principalmente hacia los núcleos centrales del complejo amigdalino y a través de vías eferentes hacia la corteza cerebral, el hipotálamo y las regiones de la médula espinal, permitiendo generar las respuestas fisiológicas y conductuales derivadas de la respuesta emocional al miedo, a través de la activación del sistema nervioso autónomo (34; véase Figura 5).

Una respuesta crónica al estrés como la observada en los trastornos de ansiedad produce cambios anatómicos y conductuales en la amígdala y el hipocampo. También se ha determinado que los glucocorticoides y el estradiol son parte de las moléculas que participan en los cambios plásticos al exponer de manera prolongada en animales de laboratorio. Se han observado cambios tales como el acortamiento dendrítico neuronal en la región CA3 del hipocampo, una disminución en la longitud de las dendritas neuronales de la mCP que correlaciona con disminución de la atención y cambios en la extinción del miedo condicionado. Adicionalmente, hay un crecimiento de las neuronas en la amígdala que se teoriza influyen en la potenciación de las conductas ansiosas (48).

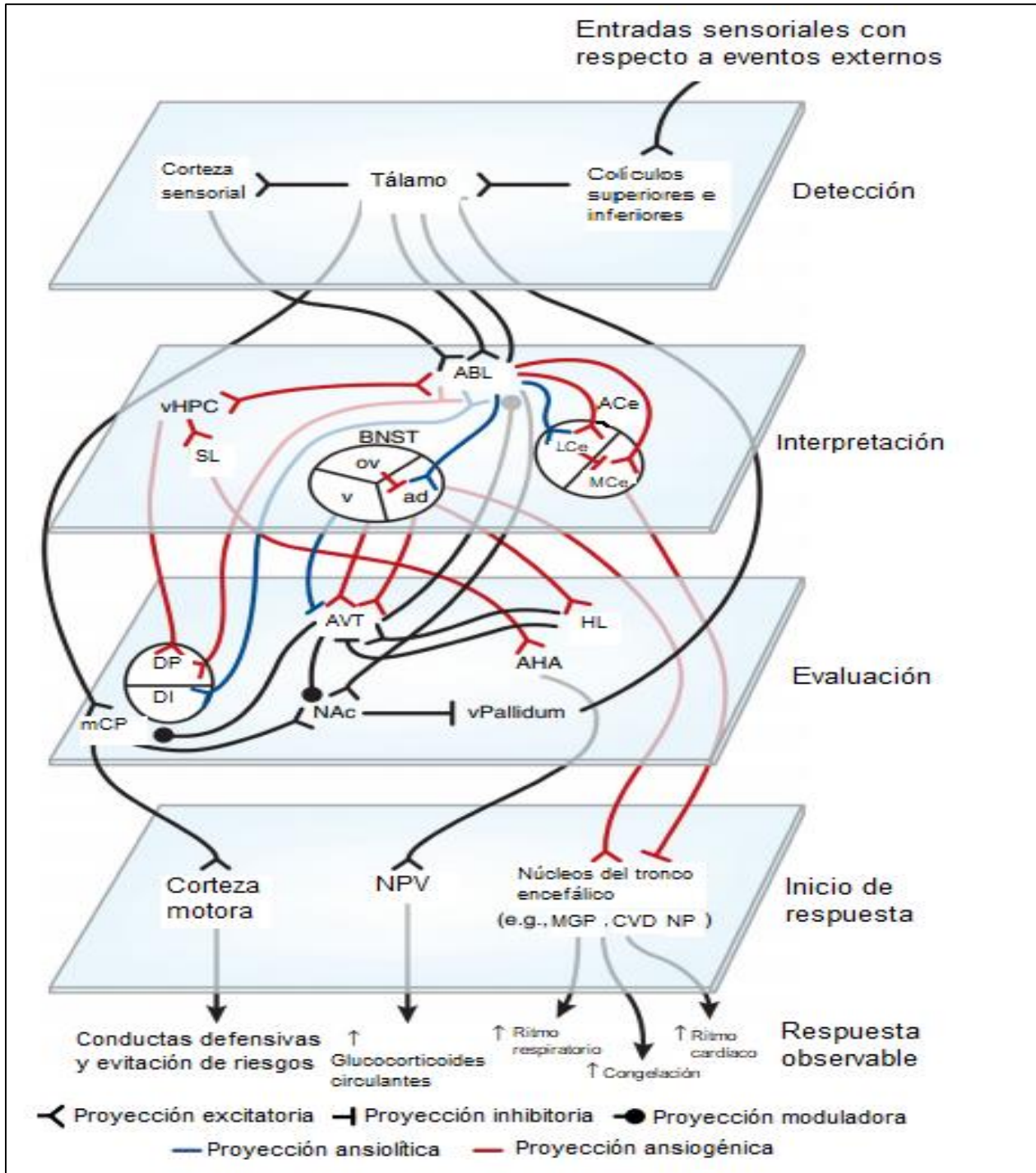


Figura 5. Organización de los circuitos en la ansiedad. Rojo (Proyección ansiogénica), Azul (Proyección ansiolítica), Núcleo anterodorsal del BNST (ad), Área hipotalámica anterior (AHA), Amígdala basolateral (ABL), Núcleo de la base de la estría terminal (BNST), Amígdala central (ACe), subdivisión lateral de la amígdala central (LCe), Subdivisión centromedial de la amígdala (MCe), Complejo vagal dorsal (CVD), División infralímbica de la mCP (DI), Hipotálamo lateral (HL), Septum lateral (SL), Corteza prefrontal media (mCP), Núcleo accumbens (NAc), Núcleo oval del BNST (ov), Materia gris periacueductual (MGP), Núcleo parabraqueal (NP), División prelímbica de la mCP (DP), Núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV), BNST ventral (v), Hipocampo ventral (vHPC) Pallidum ventral (vPallidum), Área ventral tegmental (AVT). [Modificado de Calhoun y cols., (2015)].

Los modelos animales de ansiedad.

El uso de los modelos animales para la investigación científica es una forma imprescindible para avanzar en el desarrollo de múltiples disciplinas como son las neurociencias, la psicofarmacología, la nanotecnología, etc. permitiendo una mejor descripción de los fenómenos emocionales en animales y sus posibles homologías con la patología humana y nuevas opciones terapéuticas (20,21).

Para poder evaluar con mayor certeza a los modelos animales existen criterios que deben ser cumplidos para obtener resultados más confiables:

Validación predictiva: La cual establece que la conducta evaluada en las pruebas tiene una similitud fenomenológica con la conducta de la situación que es modelada, principalmente para el análisis de drogas en el estudio de posibles nuevos tratamientos (24).

Validez de modelo: La cual establece que el modelo debe asemejarse a la condición o patología estudiada en sus características etiológicas, bioquímicas, sintomatológicas o del tratamiento, sin que se tenga una necesidad de existir una manifestación idéntica a la condición modelada (24).

Validez de constructo: Este criterio establece que el modelo presente validez teórica de la psicopatología humana, la cual es aplicable a los modelos animales (24).

Los modelos animales están basados en el conocimiento de que existen mecanismos fisiológicos y conductuales con características evolutivas compartidas con otras especies (20). Un modelo adecuado para el estudio de los trastornos de ansiedad debe reflejar sus

aspectos neuroanatómicos, neuroquímicos y conductuales como lo es la similitud que existe entre la respuesta emocional de los animales y la ansiedad en humanos (20,21), lo que permite la evaluación experimental de diversas opciones terapéuticas (21).

Los modelos experimentales se basan en dos paradigmas principales:

1. Los modelos de conflicto o mejor conocidos como modelos condicionados, los cuales consisten en la aplicación de un estímulo aversivo, generalmente choques eléctricos aplicados en las patas del animal, asociado a un estímulo inocuo para que se exprese una respuesta conductual condicionada específica como es el congelamiento. Estos modelos basados en el condicionamiento clásico o Pavloviano permiten un mayor control de la conducta basal del animal experimental determinando los factores que influyen en la formación de los reflejos condicionados (20,21).

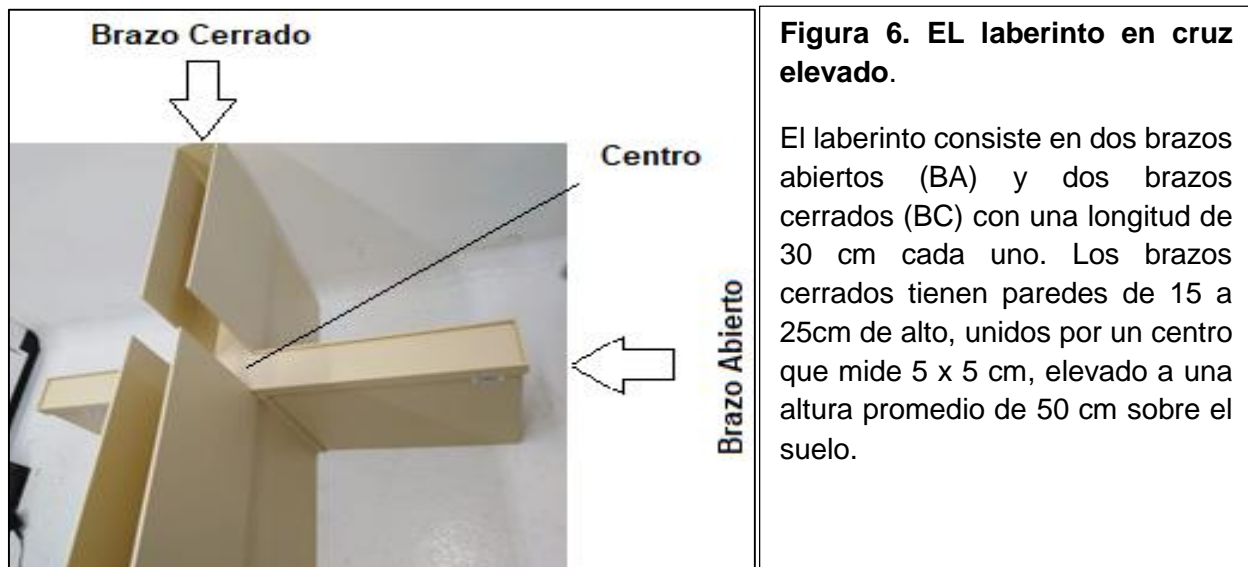
En estos modelos es necesario el entrenamiento previo para que se externe una respuesta deseada al estímulo aplicado, así como grupos control que permitan valorar los efectos secundarios no específicos sobre la conducta y las funciones básicas como son las motoras o las emociones asociadas a esta (20,21). Los principales inconvenientes de este modelo son terapéuticos, en primer lugar, la administración de los fármacos para el estudio, son de forma aguda contrastando con los aspectos clínicos de los trastornos de ansiedad donde la prevalencia y tratamiento son crónicos con un mínimo seis meses de duración, además de la variabilidad de la respuesta a los fármacos que depende del modelo animal, así como de las redes neuronales que median la respuesta de ansiedad (20).

2. Los modelos no condicionados o etológicos son paradigmas desarrollados a partir de la identificación del repertorio conductual de los animales, por lo que no dependen de un entrenamiento previo ya que buscan medir la respuesta ante estímulos estresantes, como puede ser la exposición a espacios abiertos, altos o brillantes. Este tipo de modelos tienen una mayor variación de la conducta basal, pero al mismo tiempo una alta validez neurobiológica. El análisis conductual es complejo y difiere dependiendo del estímulo que provoca la respuesta conductual pero puede ser evaluado con mucho detalle con la metodologías modernas (20,21).

Entre las pruebas más empleadas están las siguientes:

El laberinto en cruz elevado (LCE): Es una de las pruebas no condicionadas de mayor uso para evaluar a los trastornos de ansiedad, consiste en dos brazos abiertos (BA) y dos brazos cerrados (BC) de 30 cm de longitud, unidos por un área central de 5 x 5 cm y la cruz está elevada a 40-50 cm sobre el suelo (21,25). Esta prueba está basada principalmente en el conflicto que tienen los roedores entre la exploración de un espacio novedoso y el permanecer seguros en un espacio pequeño y/o oscuro que brinda protección (véase Figura 6). Las principales conductas identificadas para el análisis de la ansiedad en el LCE son las espacio-temporales: el número de entradas a los brazos abiertos y a los brazos cerrados, el tiempo de permanencia en cada uno de los brazos, así como el tiempo de permanencia en el centro. Una menor exploración y entradas a los brazos abiertos se asocian a un fenotipo ansioso (21).

Dado que el LCE es de fácil implementación, no requiere de instalaciones especiales y tiene una alta reproducibilidad lo que ha permitido su amplio uso en laboratorios de todo el orbe.



Es una prueba que permite tener resultados consistentes en los distintos grupos de roedores incluyendo diferentes cepas, sublíneas o modificadas genéticamente incluyendo las carentes de un gen (Knock-out), o bien empleando técnicas diversas como son Lox-P o más recientemente el sistema CRISP-Cos 9 (53). La prueba del LCE desencadena un miedo potenciado como suele pasar en diferentes psicopatologías, esta prueba permitió identificar que el estrés puede ser contexto-dependiente, por ejemplo los estresores más potentes como es la exposición del olor a un depredador, la pérdida de un congénere, el choque eléctrico inescapable aplicado en las patas o como en la prueba de nado forzado donde del conflicto no tiene solución. En todos ellos se produce una activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, con una activación inicial desde la médula adrenal a través de la liberación de catecolaminas como son la adrenalina y

noradrenalina. Seguido de una respuesta desde la corteza adrenal es la que libera glucocorticoides, cortisol en humanos y corticosterona en los roedores.

En diversos estudios se ha mostrado que tras la administración de antagonistas al receptor para glucocorticoides como en el RU38486 o el OG34580 a ratas condicionadas con choques eléctricos, muestran un aumento en la exploración de los brazos abiertos en el LCE. Estos resultados soportan que los glucocorticoides actúan como un amplificador de la respuesta al estrés y del miedo condicionado (22).

El campo abierto (CA): Es una de las pruebas de más amplio uso, del cual existe una diversidad de versiones que varían desde formas circulares hasta cuadradas y rectangulares, pero todas ellas rodeadas de paredes de 35 cm de alto que previenen el escape del roedor. Se tiene una iluminación intensa que puede ser superior o desde abajo, generalmente poseen un área de 25 cm² hasta los 250 cm² dependiendo del tipo de prueba, en algunos casos pueden colocarse objetos dentro del campo para incrementar la novedad con una duración variable desde 5 hasta 15 minutos según el diseño experimental (21,25). La prueba se basa en el análisis de la conducta exploratoria y de la actividad general de los roedores como son la distancia recorrida también denominado desplazamiento horizontal, el desplazamiento vertical que está conformado por los erguidos y los apoyos en las paredes laterales del CA, además el tiempo que permanecen inmóviles, el olfateo, el rascado, el acicalamiento y el número de bolos fecales (véase Figura 7). Otras variables que se pueden evaluar son la latencia de entrada al campo abierto o al cuadro central, lo cual se ha asociado con el tipo de afrontamiento ante estresores ambientales. Así se han descrito grupos de ratas con niveles de ansiedad altos incrementan sus latencias, respecto de aquellos animales que

son proactivos a los estresores denominados resilientes que usualmente tienen latencias más cortas. Entonces se han descrito animales con un fenotipo de alta ansiedad como las ratas Roman de alta evitación, las de alta ansiedad o las de baja de frecuencia de bostezo espontáneo (21,25). Entonces el campo abierto ha sido usado ampliamente para evaluar los efectos ansiolíticos, sedativos, tóxicos o estimulantes de diversos fármacos empleados en la investigación conductual (21,25).

Cabe la pena destacar que, en el Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor del Instituto de Fisiología, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla contamos con dos sublíneas de la cepa Sprague-Dawley que difieren en sus niveles de ansiedad, las ratas de alto bostezo (High-yawning, HY de sus siglas del inglés), y las ratas de bajo bostezo (Low-yawning, LY de sus siglas del inglés). Las cuales no solo difieren en su frecuencia de bostezo espontáneo, sino que su comportamiento en el CA, siendo las ratas HY menos reactivas emocionalmente con respecto a las de la sublínea LY (XX). Adicionalmente, las ratas LY tienen una actividad motora con tigmotaxis, que se define como la deambulación realizada por los roedores pegados a las paredes que corresponde a un fenotipo de alta ansiedad (25).

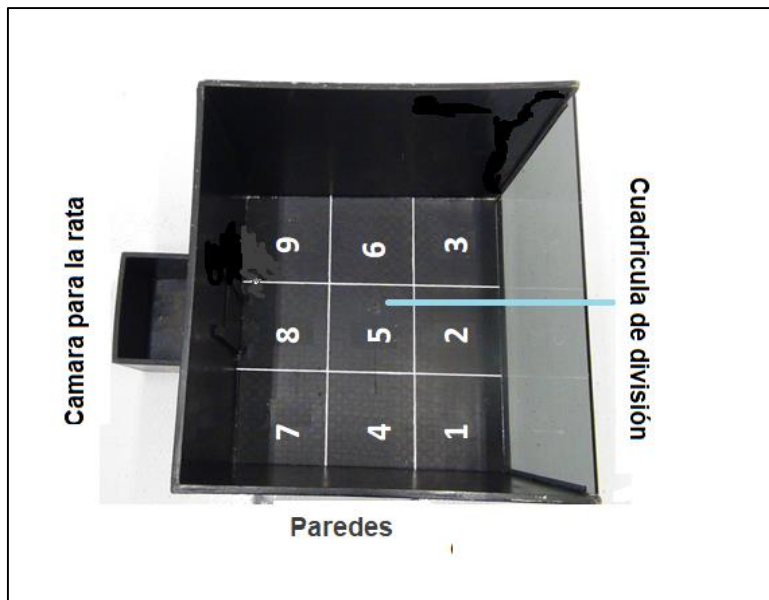


Figura 7. Un campo abierto con antecámara.

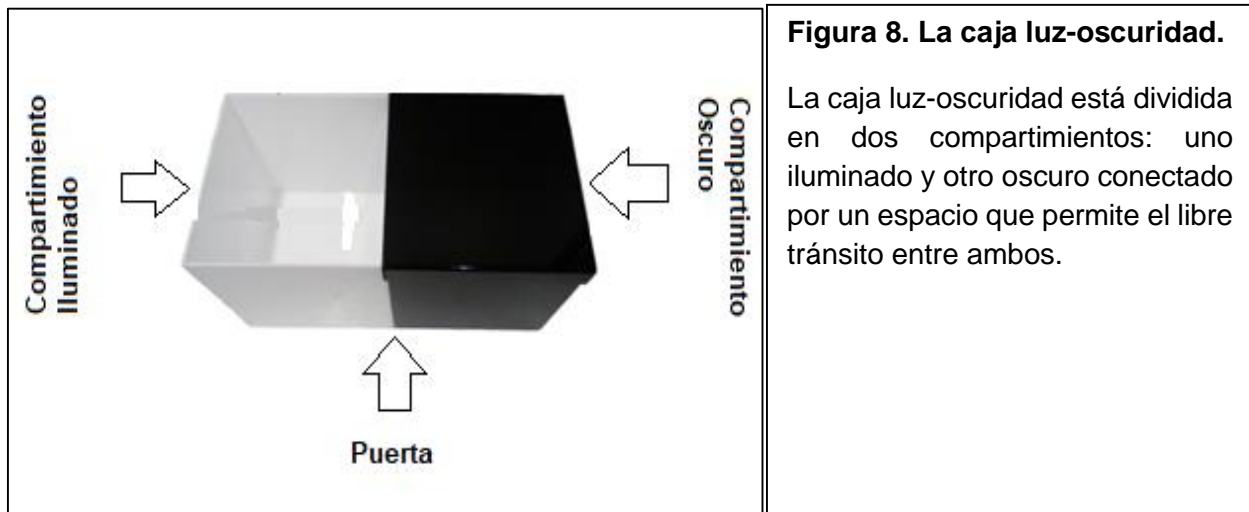
El campo abierto es una caja de 25 cm de cada lado, con paredes altas de color negro de una altura de 35 cm. Con un compartimento denominado antecámara para propósitos de habituación de los animales. Cada cuadro del piso mide 25 cm y permite evaluar la deambulación.

El estudio de la ansiedad en el campo abierto es principalmente realizado en la exposición temprana a la prueba, ya que se considera que se genera estrés por separación de sus compañeros de caja; así como por la agorafobia por la exposición a un área de mayor tamaño respecto a la caja de vida que es de menor tamaño (25).

La caja luz-oscuridad (CLO): Es otra prueba de amplio uso en el estudio del miedo y la ansiedad, basada en la aversión innata que tienen los roedores a los espacios novedosos y las áreas muy iluminadas que actúan como estresores moderados no condicionados (véase Figura 8). La caja luz-oscuridad consta de una caja dividida en dos partes, un compartimento oscuro con un techo negro y con muy poca iluminación, y el otro compartimento sin techo con iluminación intensa, ambos compartimentos están conectadas por un espacio que le permite al animal transitar entre estos. Las medidas de la CLO varían notablemente desde los 20 x 20 x 14 cm hasta los 46 x 27 x 30 cm, con proporciones diferentes para el compartimento iluminado y el compartimento oscuro. En

general, el compartimiento iluminado representa dos tercios del total mientras el compartimiento oscuro ocupa el tercio restante (véase Figura 8; 25).

La duración de cada prueba varía según el protocolo de investigación y va desde los 5 min hasta los 10 min. Las principales variables de estudio son el número de transiciones entre cada compartimiento, el tiempo de permanencia en cada compartimiento, además del número de transiciones entre los compartimientos, siendo un mayor número de transiciones, así como un mayor tiempo de permanencia en el compartimiento iluminado se asocian a un fenotipo proactivo y corresponden con bajos niveles de ansiedad (25).



Estas pruebas son la base para el análisis de la distribución de la ansiedad o depresión en poblaciones de ratas en distintas cepas de ratas de laboratorio como las Wistar, las Sprague-Dawley o las Long-Evans (52), o de ratas y ratones modificadas genéticamente como son las carentes de un gen (Knock-out) o a través de la expresión diferencial de genes con metodologías como Lox-P, o del sistema de edición génica como lo es el CRISP-Cos 9 entre otras (53).

En el Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor del Instituto de Fisiología se cuenta con dos sublíneas de la cepa Sprague-Dawley que difieren en su

frecuencia de bostezo denominadas de alto bostezo o HY (high-yawning, de siglas en inglés), y otra de bajo bostezo o LY (low-yawning, de sus siglas en inglés). Las ratas macho HY tienen una media de 20 bostezos espontáneos/hora, y la LY con una media de 2 bostezos espontáneos/hora (54).

Las sublíneas HY y LY difieren también en la expresión de otras conductas por ejemplo la conducta de aseo cuando se exponen a un ambiente novedoso, en la cual las ratas HY tienen más episodios de aseo con respecto a lo obtenido en las LY (55). De manera relevante al exponer a las ratas HY a un campo abierto estas deambulan más y tienen menos bolos fecales con respecto a lo obtenido en las LY. Estos resultados soportan que la sublínea HY es menos reactiva emocionalmente (56). Recientemente hemos analizado las respuestas de ambas sublíneas al exponerlas al LCE o a la CLO. En ambas pruebas las ratas HY tuvieron un fenotipo resiliente con respecto a lo obtenido en las LY, esto es las ratas macho HY exploran significativamente más los brazos abiertos en el LCE y el compartimiento iluminado en el CLO (Eguibar y cols., manuscrito en preparación).

Tratamientos de uso clínico para los trastornos de ansiedad.

Todas las pruebas antes mencionadas, así como el uso de modelos animales han permitido el análisis de nuevas y diversas drogas dirigidas para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Entre las más empleadas se mencionan a continuación.

Los inhibidores específicos de la recaptura de la serotonina.

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), así como los inhibidores selectivos de la recaptura de norepinefrina y serotonina (ISRN) son considerados como los tratamientos de primera elección (28,29). Estos son compuestos terapéuticos de

amplio estudio dirigidos principalmente para el tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad en especial el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social y el trastorno de pánico (28, 29, 39).

El efecto ansiolítico comienza a partir de la segunda semana de su administración, pero no es hasta la cuarta semana de haber iniciado el tratamiento que se obtiene un efecto terapéutico (29). El tratamiento con fármacos ISRS o ISRN tienen que ser administrados por periodos de 3 a 6 semanas o incluso en algunos casos pueden ser por 1 a 2 años de duración con base a la severidad del trastorno y sobre todo a la respuesta del paciente. Es por esto por lo que el médico tratante debe tener un contacto continuo con el paciente para valorarlo clínicamente y por medio de cuestionarios, un área que permite hacer clinimetría y poder seguir los distintos tratamientos sean estos de psicoterapia o farmacológicos (29,39).

Los antidepresivos tricíclicos, que inhiben la recaptura de serotonina y noradrenalina fueron de los primeros tratamientos aprobados para el uso de los trastornos de ansiedad, siendo ahora de los menos usados debido a su falta de especificidad y sobre todo por sus efectos secundarios como son el aumento de peso, boca seca, sedación y arritmias cardiacas (39).

Las benzodiacepinas como ansiolíticos.

Uno de los principales compuestos terapéuticos estudiados para los trastornos de ansiedad son las benzodiacepinas (BZs), las cuales han sido usadas para el tratamiento de la ansiedad aguda y en un amplio rango de condiciones médicas como son el alcoholismo, la agresión, como inductores de anestesia, la manía, la catatonía, el

insomnio y la epilepsia, siendo su administración tanto por vía oral como parenteral (29,39).

Actúan como moduladores positivos del receptor para el ácido gamma-aminobutírico (GABA) tipo A, ya que se ha mostrado que es el sistema GABA se encuentra esta alterado y se ha asociado con la aparición de los trastornos de ansiedad. La disminución de la actividad de los receptores a GABAa genera una respuesta ansiogénica, al contrario, un aumento de la actividad de los receptores GABAa tiene un efecto ansiolítico (26, véase Figura 8).

Se encuentran en estudio el uso de anticonvulsivos como la pregabalina, la gabapentina, ambos fármacos agonistas indirectos con acciones sobre el sistema GABAérgico. A la fecha, tanto la pregabalina así como la gabapentina tienen una función moduladora sobre la acción del sistema GABAérgico lo que a su vez modula a diversos neurotransmisores, los que a su vez modular a diversos canales de tipo ionotrópico o metabotrópico que a su vez modulan a mecanismos calcio dependientes como son segundos mensajeros.

Por lo que tienen efectos sobre la epilepsia y el dolor crónico denominado neuropático, la fibromialgia y las convulsiones parciales (39).

Antihistamínicos.

Estos son fármacos con actividad bloqueadora de los receptores a histamina, usados como un tratamiento alternativo al de las benzodiacepinas (39, véase Figura 8). Su ventaja principal es que tienen un menor riesgo de abuso, por lo que son más seguros en niños, adolescentes y en mujeres embarazadas (39). El mayor inconveniente es el desarrollo de tolerancia en aquellas personas que reciben un tratamiento crónico (39).

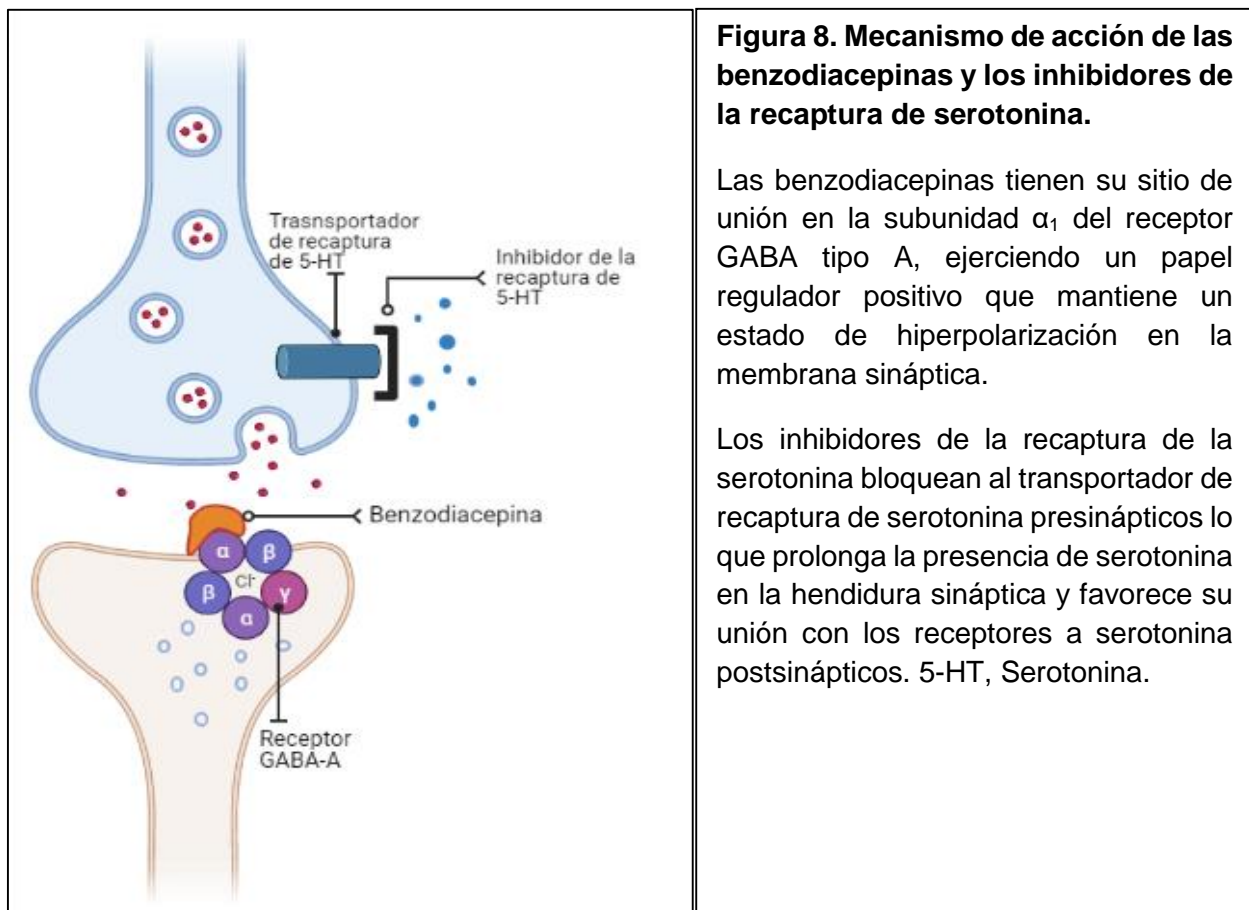


Figura 8. Mecanismo de acción de las benzodiacepinas y los inhibidores de la recaptura de serotonina.

Las benzodiacepinas tienen su sitio de unión en la subunidad α_1 del receptor GABA tipo A, ejerciendo un papel regulador positivo que mantiene un estado de hiperpolarización en la membrana sináptica.

Los inhibidores de la recaptura de la serotonina bloquean al transportador de recaptura de serotonina presináptico, lo que prolonga la presencia de serotonina en la hendidura sináptica y favorece su unión con los receptores a serotonina postsinápticos. 5-HT, Serotonina.

Otros fármacos empleados para el tratamiento de la ansiedad.

Existe una variedad de fármacos usados para el tratamiento de la ansiedad, como son el propranolol, un agente que bloquea los receptores beta adrenérgicos, a pesar de no tener aprobación todavía por la agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA, de sus siglas del inglés; 39).

La trifluoperazona, es un antipsicótico con actividad antagonista del receptor para la dopamina tipo 2, y es el único antipsicótico autorizado por la FDA para el tratamiento de la ansiedad. Sin embargo, existe una preocupación dados sus efectos secundarios como son la discinesia, síntomas extrapiramidales, síndrome metabólico y el síndrome neuroléptico maligno (39).

Wang y cols.(2018) administraron Baugafuran un compuesto parecido al Agarofuran, derivado del aceite esencial Agarwood (AEO), compuesto que ha sido propuesto con propiedades antidepresivas (23). Demostraron que la administración de 40mg/Kg de este compuesto en ratones con estrés inducido por restricción redujo la expresiones de los genes de FLC e inhibió los genes de transcripción y expresión de las proteínas del receptor para el FLC, y al evaluar a estos ratones en el laberinto en cruz elevado (LCE), en la prueba de campo abierto (CA) y la prueba de caja luz-oscuridad (CLO) mostraron que el compuesto tuvo un efecto ansiolítico, lo que reafirma la participación del eje HPA en la alostásis y la ansiedad (23).

Tabla 3 Diferentes compuestos utilizados en el estudio de la ansiedad en ratas y ratones.

Metodología	Autores	Resultados
<p>Ratones OF1 ♀ (n=20) 2,5 dihidro,2,4,5-trimetiltiazalona (TMT) (1%,0.1%,0.01%; olor) LCE (3 min), CA (3 min)</p>	<p>Hacquemand y cols., 2013.</p>	<p>El estímulo del TMT al 0.1% y al 1% produjo conductas ansiosas como es la reducción del tiempo en los BA del LCE, un aumento en el tiempo de inmovilización en el CA y una reducción de la distancia total recorrida en el CA comparable a los efectos que produce el olor de gato.</p>
<p>Ratas Wistar ♂ (250-300g) Aceite esencial de bergamot (AEB) (100, 250, o 500 µL/kg; i.p.) LCE (10 min), CA (20 min)</p>	<p>Rambola y cols., 2017.</p>	<p>La administración de 500 µL/Kg de AEB produjo una reducción significativa en el número de aseos, así como un aumento en el tiempo de inmovilidad en el CA. Además de disminuir el número de entradas a los BC del LCE y aumentar el tiempo de permanencia en los BA.</p>

<p>Ratas Wistar ♂ (n=55)</p> <p>Riluzola (tabletas de 50mg suspendida en carboximetil celulosa al 0.5%; oral)</p> <p>LCE (5 min), CLO (5 min), CA (5 min)</p>	<p>Sugiyama y cols., 2012.</p>	<p>La aplicación de 3 mg/Kg de rizulona produjo los cambios más significativos al aumentar el número de entradas a los BA así como el tiempo de permanencia en estos. Además aumento el tiempo en el compartimiento iluminado y aumento el número de entradas a este espacio. En el CA redujo la tigmotáxis y aumento el tiempo de exploración del área central.</p>
<p>Ratas Wistar ♀, (200-260g; n=77)</p> <p>Clonazepam (CNZ) (0.25 mg/Kg; i.p.)</p> <p>LCE (5 min)</p>	<p>Nin y cols., 2012.</p>	<p>La administración de 1 ml/Kg CNZ redujo las conductas relacionadas a la ansiedad de las ratas y tuvo un efecto ansiolítico en comparación con las ratas control, aumentando el tiempo de permanencia en los BA y redujo el número de regresos a los BC.</p>
<p>Ratas Wistar ♂ (250-300g; n=25)</p> <p>Fluoxetina clorhidrato (10mg/Kg; i.p.) LCE (5 min)</p>	<p>Ravinder y cols., 2011.</p>	<p>La aplicación única de 10 mg/Kg de fluoxetina, redujo el tiempo de permanencia en los BA, así como un menor número de entradas en las ratas tratadas respecto de los controles.</p>

Ratones suizos-Webster ♂ (18-20g)	Pinna y cols., 2014.	Las conductas ansiosas en ratones puestos en aislamiento social tratados con una dosis de 3.75 mg/Kg de ganaxolona produjo una ligera mejoría en las conductas ansiosas, mientras que una dosis de 15 mg/Kg siendo la dosis más efectiva al incrementar el tiempo que permanece en los BA.
Ganaxolona (100µL/10g;s.c.) LCE (10 min)		
Ratones albinos suizos ♂ (n=5-7 por grupo)	Walia y cols., 2018.	El tratamiento con 180mg/Kg de piridoxina aumento el tiempo en el compartimiento iluminado de la CLO, además de aumentar el tiempo en los BA del LCE en comparación al control. La administración combinada de piridoxina y un compuesto ansiogénico (pentilenetetrazol) abolió los efectos ansiolíticos producidos.
Pirodoxina (10ml/Kg; i.p.) LCE(5 min), CLO (5 min)		
<p>Compilado a partir de los datos de compuestos con actividad ansiolítica y ansiogénica utilizados en estudios conductuales. Laberinto en cruz elevado (LCE), Brazos abiertos (BA), Caja luz-oscuridad (CLO), Campo abierto (CA), Inyección intraperitoneal (i.p.), Inyección subcutánea (s.c.).</p>		

El uso de benzodiazepinas está relacionado con un gran número de efectos secundarios derivados de su efecto depresor sobre el sistema nervioso central, por ejemplo la fatiga, los mareos, un aumento en los tiempos de reacción, funciones cognitivas disminuidas, relajación muscular, déficit en la coordinación motora además de posible dependencia al fármaco después de un tratamiento de larga duración limitando su uso en grupos

poblacionales como son los niños, las mujeres embarazadas, las personas con distintas adicciones y la población de mayor edad (29).

Los ISRS y los ISRN también pueden generar efectos de menor impacto como son nerviosismo, náuseas, dolor de cabeza, sudor, o de mayor impacto como la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma corregido y la disfunción sexual con probabilidad de aparecer en las primeras dos semanas de tratamiento (29).

Durante los estados tempranos del tratamiento con ISRS puede existir un aumento de los síntomas de la ansiedad además de la idealización del suicidio, que disminuyen el apego al tratamiento o por otro lado puede existir resistencia a los efectos terapéuticos después de su administración prolongadas (28).

Tabla 4 Tratamientos actuales para los trastornos de ansiedad.

Tipo medicamento	de	Mecanismo de acción	Aprobado por la FDA para el trastorno de ansiedad	Uso sin aprobación	Rango para las dosis terapéuticas (mg/día)
SSRIs:		Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina.			
Fluoxetina			TP	TAG,TAS	20-60
Sertralina			TP,TAS	TAG	50-200
Citalopram			Ninguno	TAG.TP,TAS	20-40
Escitalopram			TAG	TP,TAS	10-20
Paroxetina			TP,TAS,TAG	Ninguno	20-60
Paroxetina ER			TP,TAS	TAG	27-75
Fluvoxamina		Ninguno	TAG,TP,TAS	100-300	

SNRIs: Duloxetine Venlafaxina(XR) Desvenlafaxina	Inhibidores de la recaptura de serotonina, norepinefrina y DA.	TAG TAG Ninguno	TP TP,TAS TAG,TP,TAS	30-60 75-300 50-100
TCAs: Clomipramina Imipramina Desipramina Nortriptilina	Inhibidores de la recaptura de norepinefrina y serotonina.	Ninguno Ninguno Ninguno Ninguno	TAG,TP,TAS TAG,TP,TAS TAG,TP,TAS TAG,TP,TAS	100-250 100-300 100-200 50-150
MAOIs: Fenelzina	Inhibidor de la monoamino-oxidasa.	Ninguno	TAG,TP,TAS	30-90
Antidepresivos mixtos: Mirtazapina	Antagonista al receptor 5-HT ₂ ,5-HT ₃ , α_2 ,H ₁ .	Ninguno	Ansiedad, TAG,TP,TAS	15-45
Drogas GABAérgicas: Pregabalina Gabapentina	No definido, puede modular canales de calcio.	Ninguno Ninguno	TAG,TAS TAG,TAS,TP	150-600 600-2400
Benzodiazepinas: Clonazepam Alprazolam Lorazepam Clordiazepoxido Oxazepam	Agonista al receptor GABA-A.	TP Ansiedad, TP Ansiedad Ansiedad Ansiedad	TAG,TP,TAS TAG,TP,TAS TAG,TP,TAS TAG,TP,TAS TAG,TP,TAS	1-2 1-4 2-6 20-100 30-60
Antipsicóticos: Trifluoperazina	Antagonista D ₂	Ansiedad	TAG,TP,TAS	2-6

Olanzapina	Antagonista a D ₂ , 5-HT ₂ , H ₁ .	Ninguno	Ansiedad, TAG	5-15
Quetiapina		Ninguno	Ansiedad, TAG	50-300
Bloqueadores-beta: Propranolol	Antagonista β- 1,β-2	Ninguno	Ansiedad, TP, TAS	60-120
Antihistamínicos: Hidroxizina	Antagonista H ₁	Ansiedad	TAG,TP,TAS	25-100
Otros ansiolíticos: Buspirona	Agonista parcial a 5-HT _{1A}	Ansiedad	TAG	15-60

Serotonina(5-HT), Dopamina(DA), Receptor para dopamina tipo 2(D₂), Liberación extendida (ER, XR), Administración de drogas y alimentos (FDA), Trastorno de ansiedad generalizada (TAG), Trastorno de pánico (TP), Trastorno de ansiedad social (TAS), Ácido gamma amino butírico (GABA), Receptor a histamina 1(H₁), Monoaminooxidasa (MAO), Inhibidor a monoaminooxidasa (MAOI), Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (SSRI), Inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina (SRNI), Antidepresivos tricíclicos (TCA). [Modificado de Garakini y cols. (2020)]

La Tabla 4 muestra que existen diferentes grupos de fármacos para los diferentes tipos de trastornos de ansiedad. Es claro que, dado el incremento de las patologías asociadas a la ansiedad, lo que se ha ahondado con la pandemia de COVID-19, y dado que no existen tratamientos eficientes y eficaces.

Es por esto por lo que se requiere nuevos tratamientos que deben ser validados en modelos animales con características fenotípicas específicas que coadyuven no solo a validar a estos nuevos fármacos que se basen en dianas novedosas. De tal forma que se han analizado recientemente antagonistas para el receptor a colecistocinina (51).

Conclusiones.

El desarrollo del conocimiento en el área de los trastornos de ansiedad es un tema de alta relevancia por su implicación en la salud pública mundial, ya que tiene un fuerte impacto al disminuir la calidad de vida en los distintos grupos poblacionales, destacándose aquellos en grupos de riesgo como son niños y adultos mayores. Adicionalmente, se ha asociado a problemas sociales y económicos, así como su alta comorbilidad con trastornos mentales como son la depresión mayor que puede culminar con el suicidio.

Por lo tanto, es necesario llevar a cabo una campaña de educación para la salud mental que permita a la población discernir entre las situaciones cotidianas de la vida relacionadas a una respuesta de miedo y/o estrés, respecto de problemas recurrentes que puedan estar relacionados a distintos trastornos mentales como son los trastornos de ansiedad, permitiendo así su correcto diagnóstico y establecer tratamientos adecuados.

Además de la educación para la salud en el público en general, se debe profundizar en los conocimientos adquiridos por los profesionales de la salud que permitan su correcto diagnóstico incluyendo el uso de cuestionarios estandarizados. El riesgo de posibles comorbilidades, es muy importante resaltar sobre todo en niños y adolescentes, quienes pueden tener ciertas dificultades en ser diagnosticados por el alto grado de miedos e inseguridades presentes en su desarrollo. Otro grupo vulnerable y que representa un reto dado que crecerá en las próximas décadas los adultos mayores.

Es de suma importancia la implementación de políticas de salud pública que se enfoquen en el cuidado y vigilancia de los niños y adolescentes, ya que la exposición a eventos estresantes en edades tempranas del desarrollo están relacionados con la alteración de distintos sistemas neuronales que median las respuestas al estrés, activación del eje HPA, y su consecuente efecto sobre el sistema inmune, el aumento de las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno además de alteraciones del ciclo sueño-vigilia que disminuyen la calidad de vida y que afectan además el rendimiento escolar, las relaciones interpersonales y la productividad (50).

Dichas alteraciones aumentan la probabilidad de padecer algún tipo de trastorno mental en la edad adulta, que sumado a los distintos factores estresantes de la vida social actual, pueden desencadenar trastornos de ansiedad y depresión mayor, derivado de la desregulación de los sistemas de respuesta al estrés; lo que a su vez aumenta la probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales, inflamatorias, metabólicas y musculo esqueléticas (50).

Por lo antes mencionado el desarrollo de fármacos que sean eficaces y eficientes, que tengan una alta selectividad en el control de los trastornos de ansiedad, y que no tengan efectos colaterales particularmente en el área cognitiva son una necesidad. A la fecha, hay varias drogas que están en estudios experimentales y en distintas fases clínicas para probar su seguridad y eficacia para poder ampliar el catálogo de drogas disponibles. Es así como se han denominado nuevos agentes serotoninérgicos que puedan imitar la actividad de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina o de noradrenalina. Así se están probando drogas del grupo de las azapironas, agonistas del receptor para la melatonina receptores tipo 1 o 2; agonistas del receptor para colecistoquinina (CCK),

antagonistas de aminoácidos excitadores como lo es el glutamato (39). Sin dejar de lado el papel de la terapia cognitiva conductual que es una opción que ha mostrado ser efectiva en los trastornos de ansiedad durante las recaídas o cuando se tiene una mala respuesta al tratamiento farmacológico y de un seguimiento mediante estudios de imagenología cerebral o de clinimetría.

El futuro de la investigación biomédica es importante y permitirá dar tratamientos que permitan paliar de forma efectiva los trastornos mentales y el de los modelos animales basados en los criterios de validación predictiva, de modelo y de constructo una fuente fundamental de los conocimientos que podrán ser llevados a estudios de fase clínica que a su vez generen nuevos fármacos disponibles para la población en general.

Perspectivas.

A partir de lo mostrado en este trabajo, es de resaltar la importancia que tiene el avance de las técnicas de estudio para los trastornos de ansiedad, a través del desarrollo de modelos animales más sensibles y específicos a las patologías estudiadas.

La necesidad de un aumento en los trabajos multidisciplinarios que permitan la obtención de conocimiento integral, mediante una combinación de técnicas moleculares en conjunto con los modelos animales para el establecimiento de nuevos tratamientos farmacológicos más eficaces y seguros, sin dejar de lado que sean accesibles para un gran número de personas.

Es importante además establecer campañas públicas de concientización y prevención, sobre la importancia de la salud mental en la salud pública, y las posibles afectaciones que un mal manejo de la salud mental podría significar para la población.

Bibliografía.

- 1) Blanchard, J. R., Blanchard, D. C., Rodgers, J., Weiss, M. S. (1990). The characterization and modelling of antipredator defensive behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. **14**: 463-472. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(05\)80069-7](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(05)80069-7)
- 2) Wiedemann, K. (2015). Anxiety and anxiety disorders. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. **2**(1): 804-810. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-097086-8.27006-2>
- 3) Hofmann, S., Hinton, D. Cross-cultural aspects of anxiety disorders. (2014). *Current Psychiatry Reports*. **16**(6). doi: 10.1007/s11920-014-0450-3
- 4) American Psychiatric Association. (2013). Anxiety Disorders. En *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition*. ed First B M, Ward N M. American Psychiatric Publishing, 189-233.
- 5) Jesuthasan, S. (2012). Fear, anxiety, and control in the zebrafish. *Developmental Neurobiology*. **72**(3):395-403. doi:10.1002/dneu.20873
- 6) Levey, D., Gelernter, J., Polimanti, R., Zhou, H., Cheng, Z., Aslan, M. (2020). Reproducible genetic risk loci for anxiety: results from ~200,000 participants in the

- million veteran program. *American Journal of Psychiatry*. **177**(3): 223-232.
doi:10.1176/appi.ajp.2019.19030256
- 7) Zinbarg, R, E., Mineka, S., Bobova, L. (2016). Testing a hierarchical model of neuroticism and its cognitive facets: latent structure and prospective prediction of first onsets of anxiety and unipolar mood disorders during 3 years in late adolescence. *Clinical Psychological Science*. **4**: 805–824
<https://doi.org/10.1177%2F2167702615618162>
- 8) Blanchard, D., McKittrick, C., Blanchard, R., Hardy, M. (2002). Effects of social stress on hormones, Brain, and Behavior. In: *Hormones, Brain and Behavior*. 735-772. <https://doi.org/10.1016/B978-012532104-4/50015-9>
- 9) Janak, H, P., Tye, M., Kay. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*. **517**(7534): 284-292. doi:10.1038/nature14188
- 10) Blanchard, J, R., Yudko, B, E., Rodgers, R, J., Blanchard, D, C. (1993). Defense system psychopharmacology: an ethological approach to the pharmacology of fear and anxiety. *Behavioural Brain Research*. **58**: 155-165.
[https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90100-5](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90100-5)
- 11) Stein, J, D., Scott, M, K., Jonge, P., Kessler, C, R. (2017). Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. **19**(2): 127–136. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/dstein
- 12) GBD 2019 Diseases and injuries collaborators. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. **396**(10258): 1204-1222. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

- 13) Locke, B. A., Kirst, N., Shultz, G. C. (2015). Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *American Family Physician*. **91**(9): 61-624.
- 14) Patient-Reported Outcomes measurement information system (PROMIS), A brief guide to the PROMIS. Recuperado el 16 de Febrero de 2021, de PROMIS (www.healthmeasures.net).
- 15) Eaton, W., Bienvenu, O., Miloyan, B. (2018). Specific phobias. *The Lancet Psychiatry*. **5**(8):678-686. doi:10.1016/S2215-0366(18)30169-Xe
- 16) Medina-Mora, M., Borges, G., Benjet, C., Lara, C., Berglund, P. (2007). Psychiatric disorders in Mexico: Lifetime prevalence in a nationally representative sample. *British Journal of Psychiatry*. **190**(6):521-528. doi: 10.1192/bjp.bp.106.025841
- 17) Selye, H. (1950). Stress and the general adaptation syndrome. *British Medical Journal*. **1**(4667):1383-1392. doi: 10.1136/bmj.1.4667.1383
- 18) McEwen, B., Bowles, N., Gray, J., Hill, M., Hunter, R., Karatsoreos, I. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience*. **18**(10):1353-1363. doi: 10.1038/nn.4086
- 19) Quirk, G., Reppas, J., LeDoux, J. (1995). Fear conditioning enhances short-latency auditory responses of lateral amygdala neurons: Parallel recordings in the freely behaving rat. *Neuron*. **15** (5):1029-1039.
- 20) Gómez, C., Saldívar, G. A., Rodríguez, R. (2002). Modelos animales para el estudio de la ansiedad: Una aproximación crítica. *Salud Mental*. **25**(1):14-24

- 21) Polanco, L. D., Vargas, C., Gongora, I, M, E. (2011). Modelos animales: una revisión desde tres pruebas utilizadas en ansiedad. *Suma Psicológica*. **18**(2):99-110.
- 22) Korte, M, S., De Boer, F, S. (2003). A robust animal model of state anxiety: fear-potentiated behaviour in the elevated plus-maze. *European Journal of Pharmacology*. **463**: 163-175. doi: 10.1016/s0014-2999(03)01279-2
- 23) Wang, S., Wang, C., Yu, Z., Wu, C., Peng, D., Liu, X. (2018). Agarwood essential oil ameliorates restrain stress-induced anxiety and depression by inhibiting HPA axis hyperactivity. *International Journal of Molecular Sciences*. **19**(11):3468. doi: 10.3390/ijms19113468
- 24) Willner, P. (1986). Validation criteria for animal models of human mental disorders: Learned helplessness as a paradigm case. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. **10**(6):677-690. doi:10.1016/0278-5846(86)90051-5
- 25) Waiz, W. (2009). *Mood and anxiety related phenotypes in mice: Characterization using behavioural tests*. ed. Todd D. Gould. Saskatoon, Canada. pp. 1-21, 197-246
- 26) Walia, V., Garg, C., Garg, M. (2018). Anxiolytic-like effect of pyridoxine in mice by the elevated plus maze and light and dark box: Evidence for the involvement of GABAergic and NO-sGC-cGMP pathway. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. **173**: 96-106 doi:10.1016/j.pbb.2018.06.001
- 27) Nin, M, S., Couto-Pereira, N, S., Souza, M, F., Azeredo, L, A., Ferri, M, K., Dalprá, W, L., Gomez, R., and Barros, H, M. (2012). Anxiolytic effect of clonazepam in

- female rats: Grooming microstructure and elevated plus maze tests. *European Journal of Pharmacology*. **684** (1-3):95-101.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.03.038>
- 28) Ravinder, S., Pilla, G, A., Chattarji, S. (2011). Cellular correlates of enhanced anxiety caused by acute treatment with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine in rats. *Frontiers in Behavioural Neuroscience*. **5**(88): 1-10
doi: 10.3389/fnbeh.2011.00088
- 29) Bandelow, B., Michaelis, S., Wedekind, D. (2017) Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. **19**(2): 93-107.
doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow
- 30) Pinna, G., Rasmusson, M, A. (2014). Ganaxolone improves behavioral deficits in a mouse model of post-traumatic stress disorder. *Frontier in Cellular Neuroscience*. **8**(256) doi: 10.3389/fncel.2014.00256
- 31) Sugiyama, A., Saitoh, A., Iwai, T., Takahashi, K., Yamada, M., Hamada-Sasaki, S., Oka J, I., Inagaki, M., Yamada, Mitsuhiro. (2012). Riluzole produces distinct anxiolytic-like effects in rats without the adverse effects associated with benzodiazepines. *Neuropharmacology*. **62**(8): 2489-2498.
doi:10.1016/j.neuropharm.2012.02.012
- 32) Hacquemand, R., Choffar, N., Jacquot, L., Brand, G. (2013). Comparison between low doses of TMT and cat odor exposure in anxiety-and fear related behaviours in mice. *Behavioural Brain Research*. **239**: 227-231.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.014>

- 33) Rombolá, L., Tridico, L., Scuteri, D., Sakurada, T., Sakurada, S., Mizoguchi, H., Avato, P., Corasaniti, T. M., Bagetta, G., Morrone, A. L. (2017). Bergamot essential oil attenuates anxiety-like behaviour in rats. *Molecules*. **22**(4): 614
- 34) Sah, P., Faber, E. S. L., López de Armentia, M., Power, J. (2003). The amygdala complex: anatomy and physiology. *Physiological Reviews*. **83** (3): 803-834. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2003>
- 35) Felix-Ortiz, A., Burgos-Robles, A., Bhagat, N., Leppla, C. and Tye, K. (2016). Bidirectional modulation of anxiety-related and social behaviors by amygdala projections to the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*. **321**:197-209. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.041
- 36) Strobel, A., Gutknecht, L., Rothe, C., Reif, A., Mössner, R., Zeng, Y., Brocke, B., and Lesh, K. P. (2003). Allelic variation in 5-HT_{1A} receptor expression is associated with anxiety and depression-related personality traits. *Journal of Neural Transmission*. **110**: 1445-1453. doi:10.1007/s00702-003-0072-0
- 37) Molina, E., Cervilla, J., Rivera, M., Torres, F., Bellón, J., Moreno, B., King, M., Nazareth, I. and Gutiérrez, B. (2011). Polymorphic variation at the serotonin 1-A receptor gene is associated with comorbid depression and generalized anxiety. *Psychiatric Genetics*, **21**(4):195-201. doi: 10.1097/YPG.0b013e3283457a48
- 38) Adhikari, A., Topiwala, M. and Gordon, J., (2010). Synchronized activity between the ventral hippocampus and the medial prefrontal cortex during anxiety. *Neuron*, **65**(2):257-269. doi:10.1016/j.neuron.2009.12.002
- 39) Garakini, A., Murrough, W. J., Freire, C. R., Thom, P., Robyn, L., Larkin, L., Larkin, K., Buono, D. F., Iosifescu, V. D. (2020). Pharmacotherapy of anxiety disorders:

- current and emerging treatment options. *Frontiers in Psychiatry*. **11**:1-21.
doi:10.3389/fpsy.2020.595584
- 40)McEwen, B., (2017). Stress: Homeostasis, Rheostasis, Reactive Scope, Allostasis and Allostatic Load. *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. 557-561. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.02867-4>
- 41)Kinlein, A, S., Karatsoreos, N, I. (2019). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a substrate for stress resilience: Interactions with the circadian clock. *Frontiers in Neuroendocrinology*. **56**: 100819 <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100819>
- 42)McEwen, S, B., Wingfield, C, J. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*. **43** : 2-15 doi:10.1016/S0018-506X(02)00024-7
- 43)Peters, A., McEwen, S, B., Friston, K. (2017). Uncertainty and stress: Why it causes diseases and how it is mastered by the brain. *Progress in Neurobiology*. **156** : 164-188
- 44)Rao, R., Androulakis, P, I. (2019). The physiological significance of the circadian dynamics of the HPA axis: Interplay between circadian rhythms, allostasis and stress resilience. *Hormones and Behavior*. **110**:77-89
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.02.018>
- 45)Crimmins, M, E., Johnston, M., Hayward, M., Seeman, T. (2003). Age differences in allostatic load: an index of physiological dysregulation. *Experimental Gerontology*. **38**:731-734. doi:10.1016/S0531-5565(03)00099-8

- 46)McEwen, B. (2010). Allostasis and Allostatic Overload in the Context of Aging. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. pp. 158-162 doi:10.1016/B978-1-4160-6231-8.10026-1
- 47)McEwen, B. (2003). Mood disorders and allostatic load. *Biological Psychiatry*, **54**:200-207.doi:10.1016/S0006-3223(03)00177-X
- 48)McEwen, S, B., Eiland, L., Hunter, G, R., Miller, M, M. (2012). Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology*. **62**:3-12. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.07.014.
- 49)McEwen, S, B. (2000). Allostasis and allostatic load: Implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*. **22**: 108-123.
- 50)Kim, W, A., Adam, K, E., Bechayda, A, S., Kuzawa, W, C. (2020). Early life stress and HPA axis function independently predict adult depressive symptoms in metropolitan Cebu, Philippines. *American Journal of Physical Anthropology*. **173**:448-462. doi:10.1002/ajpa.24105
- 51)Garakini, A., Murrough W, J., Freire, C, R., Thom, P, Robyn., Larkin, Kaitlyn, Larkin., Buono, D, F., Losifescu, V, D. (2020). Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options. *Frontiers in Psychiatry*. **11**:1-21. doi:10.3389/fpsy.2020.595584
- 52)Conn, P. (2017). *Animal models for the study of human disease 2nd Edition*. Ed. Michael Conn Academic Press. London.
- 53)Mansouri, A. (2018). Knockout and Knock-In Animals. *eLS*. pp.1-8. doi:10.1002/9780470015902.a0000991.pub3.

- 54) Urbá-Holmgren, R., Trucios, N., Holmgren, B., Eguibar, J, R., Gavito, A., Cruz, G., Santos, A. (1990). Genotypic dependency of spontaneous yawning frequency in the rat. *Elsevier*. **40**:29-35.
- 55) Eguibar, J, R., Moyaho, A. (1997). Inhibition of grooming by pilocarpine differs in high- and low-yawning sublimes of Sprague-dawley rats. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*. **58**:317-322
- 56) Moyaho, A., Eguibar, J, R., Diaz, J, L. (1995). Induced grooming transitions and open field behaviour differ in high- and low-yawning sublimes of sprague-dowley rats. *Animal Behaviour*. **50**:61-72.
- 57) Calhoon, G, G., Tye, M, K. (2015). Resolving the neural circuits of anxiety. *Nature Neuroscience*. **18**: 1394-1404.