

MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE LA ANSIEDAD: UNA APROXIMACIÓN CRÍTICA

Claudia Gómez*, J. Alfredo Saldívar-González*, Rodolfo Rodríguez*

SUMMARY

Recent evidence suggests that function and brain structure are evolutionary related in several species. This historical relationship between different mammal species allows the study of higher human mental functions in animals under normal and pathological conditions. This idea constitutes theoretical support for the application of the experimental method in Psychiatry. The modeling of psychiatric illness in animals represents today an important chapter of medical and biological research conceptually supported by the above-described ideas. The introduction into the clinic of the chlorpromazine, an aliphatic phenothiazine, at the beginning of the 50's. resulted in a turning point in the development of experimental psychiatry. This fact was essential for the introduction of the experimental approach. Artificial or natural development of psychosis in humans could be observed under different medical conditions such as neurosyphilis, endocrinopathies; hypo and/or hyperthyroidism, head trauma, alcoholism and heavy metal intoxication (*arsenicum*, *plumbium*, and *cadmium*). At the end of the 40's Hoffman synthesized a compound able to strong disorganize a human or animal behavior, the lysergic diethylamide acid "LSD" even at very low doses. Nevertheless, the possibility of pharmacological correction of psychotic symptoms represented the real core for a radical change in the understanding of the neurological basis of higher mental function disturbances. This paradigmatic change could not occur in the absence of a pharmacological treatment of psychotic symptoms. Based on this line of thinking, researchers started to model mental illnesses (other than psychosis disturbances), using laboratory animals. The simulation of psychiatric illnesses was mainly oriented toward their pharmacological correction. This approach ignored the aetiopathological factors, focusing the efforts in the reduction of clinical symptoms. In addition, the lack of a conceptual body on the neurobiological basis of mental illness and the lack of adequate instruments for its research delayed the development of the scientific basis for clinical psychiatry. Nowadays, the chapter of anxiety disorders besides clinical classification includes animal research in most

psychiatric areas. Preclinical approaches for the study of anxiety include more than 30 different animal models. These paradigms study behaviors that in a particular way are modified by anxiolytic or anxiogenic compounds; among them are the conditioning animal models based on punishment or conflict procedures. These experimental designs are founded on the assumption that laboratory animals modify their pattern of response when conditioned aversive and unconditioned stimuli are temporarily associated, eliciting operant or classical responses. Most of these designs inhibit animal response when aversive and unconditioned stimuli are paired. The classical dogma of such an approach assumes that well-known anxiolytic compounds (barbiturate, benzodiazepines), frequently used as gold standard compounds, decrease behavioral inhibition in trained individuals. Generally the aversive stimuli used is a low electrical shock. Thus, an animal trained to perform a particular response modifies it after treatment with a known (gold standard) or unknown (the testing molecule) compound. An interesting point of these models is their similarity with generalized anxiety *i.e.*, the real aversive stimulus is absent when the experiment is carried out, a fact that resembles one of the conditions of anxiety in the clinic. This feature makes these models different from those based on fear-elicited responses, paradigms that model simple phobias. Conditioning experimental models allow the control of basal behavioral levels, however the animals require training previously to the experimental session. In addition, detailed analyses are necessary to discriminate non-specific effects of drugs on learning, memory, motor, perception food and water consumption. Several authors consider these features as diminishing the construct validity of the conditioning models, arguing the involvement of artificial elements, unrelated with emotional stress in animals in wild conditions and different of clinical anxiety. Other important tests used for the study of anxiety evaluate unconditioned responses. These models are supported on the species memory, *i.e.*, analyze the innate behaviors of naive animals. These groups of behaviors are observed each and every time the subjects encounter the same stressful

*Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: Dr. J. Alfredo Saldívar-González. Departamento de Farmacología, Edif. D 1º Piso, Facultad de Medicina, UNAM. AP 70-297, 04510, México, D.F. Tel 5623 2163; e-mail: sagale@servidor.unam.mx; Fax: 5616 1489

Recibido primera versión: 13 de diciembre de 2000. Segunda versión: 16 de agosto de 2001. Aceptado: 13 de septiembre de 2001.

situation, not necessarily associated with painful or electrical stimuli. Many researchers believe that these models offer higher level of neurological validity. However, a strong level of intraspecific variability compared with those based on conditioned responses has been found. Unconditioned models are less dependent on the memory or motivational processes. There is an important discrepancy between DSM IV anxiety inventory and the animal models used. This discrepancy is related to the lack of phylogenetic relationships between the illness and the models. This concept suggests that some human behaviors considered as disrupting responses represent the cultural expression of archaic pre-human behavior, such as hypervigilance, defensive avoidance and escape responses, adaptive in natural conditions, but disadaptive in some cases in human groups. The validity of the animal models for the study of anxiety depends on the consensus that normal and/or pathological anxiety has anatomic and neurochemical substrates that interact in the neural systems involved in the defensive species reactions. The participation of different brain areas regulating, unlike in nature forms of anxiety has been recently proposed. Before this notion, the unified theory of limbic system regulation of the emotional activity was generally accepted. In summary, based on the above-described ideas it seems that there is not one single animal model for the study of anxiety. Different tests reflect at least one specific feature of the anxiety disorder and it must be carefully chosen.

Key words: Anxiety, defense reactions, animal models.

RESUMEN

La evidencia generada en los últimos años parece señalar claramente que la estructura y la actividad cerebral se encuentran evolutivamente vinculadas en diferentes especies. La relación establecida durante el proceso evolutivo entre las diferentes especies de mamíferos permite estudiar algunas funciones mentales superiores humanas, normales y patológicas, en los animales. Este precepto fundamental ha proporcionado el sustrato teórico para la introducción del método experimental en psiquiatría. La intención de reproducir elementos de padecimientos psiquiátricos en animales constituye un capítulo con identidad propia, hoy en día incuestionable en el ámbito de la investigación médico-biológica. Se estima que la investigación preclínica en el área de la ansiedad utiliza cerca de 30 modelos animales que permiten observar y cuantificar conductas de diversa índole. Estas conductas responden de una manera específica al tratamiento con compuestos ansiolíticos o ansiogénicos. Entre éstos, los modelos condicionados involucran procedimientos de castigo o conflicto, generalmente un choque eléctrico. En este caso un animal entrenado para emitir o suprimir una respuesta, modifica el patrón de ésta al ser tratado con un fármaco. Este grupo de paradigmas permite al experimentador controlar los niveles de conducta basal, pero requiere de una fase de entrenamiento, además de exigir análisis minuciosos con objeto de descartar los efectos putativos inespecíficos, no relacionados con el tratamiento sino con el aprendizaje, la memoria, la ingesta de agua y alimento, y las funciones senso-motrices y perceptuales. Hay otro gran grupo de modelos animales que, en contraste con las pruebas de respuestas condicionadas, estudia conductas no condicionadas. Este grupo de modelos se ha desarrollado mediante la identificación y clasificación del repertorio conductual natural de dife-

rentes especies animales. Aunque este tipo de modelos presenta mayor variabilidad que los paradigmas basados en respuestas condicionadas, numerosos autores atribuyen a los modelos no condicionados un nivel más alto de validez neurobiológica, no requieren entrenamiento y son menos susceptibles a la interferencia de procesos mnemónicos o motivacionales. Sin embargo, persiste una discrepancia importante entre la ansiedad según el DSM IV y los modelos animales usados. La mayoría de los modelos adolece de puntos de referencia onto y filogenéticos comunes entre el padecimiento y éstos. En la actualidad, se considera que los trastornos de la ansiedad constituyen perturbaciones de respuestas de defensa como la hipervigilancia, y reacciones de evitación y escape que reflejan un fenómeno adaptativo normal. En conclusión, la validez en el uso de los modelos animales para el estudio de la ansiedad depende de la aceptación de que tanto la ansiedad normal como la patológica, incluyan sustratos anatómicos y neuroquímicos comunes y, que éstos, a su vez, se relacionen con sistemas neurales involucrados en las reacciones defensivas de las especies.

Palabras clave: Ansiedad, modelos animales, reacciones de defensa.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la gran mayoría de los investigadores está de acuerdo en que algunas funciones cerebrales, como el afecto, la función cognoscitiva y la conducta se encuentran evolutivamente relacionadas entre sí en diferentes especies de mamíferos, incluido el ser humano (13). Sin embargo, la idea de la historia natural del desarrollo del cerebro y sus funciones como concepto central y de uso común entre los neurocientíficos ha sido integrada recientemente por los investigadores del área psiquiátrica. Este hecho se debe a la incorporación tardía del método experimental para el estudio de la conducta humana y sus alteraciones (43). La introducción a la psiquiatría clínica de una fenotiazina alifática, la clorpromazina, a principios de los años 50, estimuló poderosamente el desarrollo de la psiquiatría experimental puesto que su acción antipsicótica permitía su uso como estándar de referencia para el desarrollo de nuevos antipsicóticos, así como para la búsqueda de modelos animales que simularan la sintomatología psicótica (20). Obtener psicosis experimentales o clínicas no era tarea difícil ya que mediante diferentes aproximaciones era posible obtener psicosis experimentales. Por ejemplo, mediante la intoxicación con hachís, con la administración de pequeñas cantidades de LSD, o bien, como parte de la sintomatología de varias condiciones médicas que cursan con dichos síntomas (neurosífilis, traumatismo craneal, intoxicación por

alcohol o metales pesados, así como algunas endocrinopatías; la enfermedad de Cushing, el hiper e hipotiroidismo). Sin embargo, ninguna de estas circunstancias tuvo la importancia de la clorpromacina en la psiquiatría. La posibilidad de controlar la sintomatología psicótica, desde el punto de vista clínico y teórico, introdujo conceptos que cambiarían radicalmente la manera de entender las funciones mentales superiores en condiciones normales y patológicas. Desde un punto de vista histórico, el primero que propuso que la intoxicación con hachís podía usarse como modelo experimental de psicosis humana fue el médico francés J. Moreau de Tours, en el año de 1845 (50). A principios del siglo XX, el fisiólogo ruso, I.P. Pavlov (53), observó que el estrés crónico e intenso desorganizaba la conducta de los animales entrenados para emitir una respuesta condicionada clásica. A partir de esta observación elaboró un diseño experimental que denominó "neurosis experimental" inducida por estrés psicoemocional. En ésta, el estrés crónico retrasa o impide el establecimiento de un patrón claro de respuesta emocional condicionada. Sin embargo, estos intentos no consiguieron establecerse como ejes paradigmáticos en la organización conceptual e instrumental del estudio sistemático de la conciencia y sus alteraciones. Los descubrimientos de W. Harvey (35) y C. Bernard (6) permitieron la elaboración de modelos experimentales para analizar las alteraciones funcionales y estructurales de diversos padecimientos. La introducción de los modelos animales en la psiquiatría para el estudio de las alteraciones de las funciones nerviosas superiores permitió que la mente humana fuera concebida como parte de la historia natural de la especie. Sin embargo, no fue sino hasta 1952 (20) cuando la psiquiatría pudo disponer de métodos farmacológicos eficaces para el tratamiento de la psicosis. El descubrimiento de los neurolépticos permitió usar el método experimental en la psiquiatría al introducir los modelos animales y humanos en el estudio de la psicopatología de los trastornos mentales. Por lo tanto, algunas propiedades de la conciencia pueden ser analizadas por medio del estudio de formas primitivas, filogenéticamente tempranas, pero que involucran elementos en ciernes de la conciencia. En este sentido, la etología ha desempeñado un papel importante al considerar las características conductuales de los animales como inherentes a cada especie, colocándolas al mismo nivel de las manifestaciones morfológicas y fisiológicas de los organismos. En su conjunto, las propiedades morfológicas, fisiológicas y conductuales permiten a los individuos sobrevivir en su nicho ecológico (14, 47). La

premisa conceptual de pensar en términos de la historia natural de la conciencia permite analizar algunas funciones mentales superiores en los animales. La posibilidad de simular padecimientos psiquiátricos en los animales proporciona el sustento teórico de una gran parte de la investigación que se realiza en esta área. Sin embargo, la complejidad del fenómeno hace necesario revisar algunos aspectos relacionados con este importante instrumento de investigación. Se estima que la investigación preclínica en el área de la ansiedad utiliza cerca de 30 modelos diferentes (23, 32, 46), y aunque los hay basados en respuestas fisiológicas y en respuestas inducidas con fármacos, la mayoría utiliza métodos conductuales de muy diversa índole. Por lo anterior, la presente revisión tiene por objeto analizar de manera crítica el uso de modelos animales en el estudio de la ansiedad.

ANTECEDENTES

La ansiedad generalizada se define como un estado de malestar caracterizado por intranquilidad, expectación aprehensiva y aumento de la vigilancia en ausencia de un estímulo desencadenante. Con frecuencia se manifiestan también reacciones autonómicas, como sudoración, taquicardia, alteraciones gastrointestinales, tensión muscular, tremor e insomnio, entre otras (43). El *Inventario de Enfermedades Psiquiátricas*, editado por la Asociación Norteamericana de Psiquiatría: el DSM IV, indica, además, que la sintomatología deberá persistir durante por lo menos seis meses, aunque algunos individuos consideren que han padecido de ansiedad durante toda su vida (3). Cuando un individuo se enfrenta a una situación de peligro se puede observar un conjunto de cambios conductuales y vegetativos orientado a contender de manera adecuada con dicha situación. Por lo tanto, la ansiedad representa una estrategia adaptativa que proporciona al organismo un mecanismo de alarma que lo prepara para enfrentarse a una situación de peligro. Entonces, la ansiedad también puede definirse como uno de los procesos cerebrales directamente involucrados en la sobrevivencia de diferentes especies animales, especialmente de aquellas que por su naturaleza son víctimas de los depredadores (43, 45, 66).

En el ser humano, el estado de ansiedad es similar al temor, sin embargo, algunos expertos consideran necesario hacer una distinción entre estos conceptos. Aunque ambas situaciones preparan al organismo para hacer frente a situaciones de peligro,

en el caso del temor el peligro es reconocible, mientras que en la ansiedad el peligro no es discernible (3). La ansiedad excesiva o sostenida, la intensidad de los síntomas y el grado de incapacidad que estos generen al paciente en los ámbitos familiar, social y laboral permiten considerar que ésta se convierte en patológica, además de constituir en la actualidad uno de los padecimientos psiquiátricos más frecuentes (43). De tal suerte, el factor temporal es imprescindible para la distinción de un estado patológico de otro que no lo es.

En la historia del estudio de la ansiedad, dos científicos han contribuido de manera importante al desarrollo de esta área: Walter Cannon (9) y Hans Selye (64). W. Cannon, en sus trabajos sobre la relación entre las respuestas emocionales y la reactividad fisiológica específica, propuso que las respuestas diferían de acuerdo con la naturaleza del estímulo que las desencadenaba (10). H. Selye (64), por su parte, subrayó la participación del estrés en el proceso de enfermedad y enfocó su atención a las respuestas autonómicas a estímulos estresantes tales como el frío, el calor o el hambre intensa. Identificó tres etapas en la respuesta al estrés crónico: la primera de ellas es la fase de alarma o reacción de alarma que se inicia al entrar en contacto con el estímulo perturbador. Esta fase es seguida por otra de mantenimiento en la que el organismo mantiene un perfil alto de reactividad metabólica y conductual, y por una tercera fase de descompensación en la que los mecanismos de adaptación pierden su capacidad de mantener al organismo en esas condiciones perturbadoras por más tiempo. Selye señaló, además, la regulación endocrina de dichos procesos: la liberación de corticotropina, cortisol, epinefrina y norepinefrina. De este modo ponía énfasis en la participación del sistema simpático en la mediación de respuestas al estrés (64). Ambos utilizaron originalmente el término "estrés", aunque actualmente es frecuente encontrar el uso indiscriminado de los términos estrés y ansiedad. El término "estrés" se refiere a la respuesta observada tras la estimulación física y a los mecanismos de mediación endocrina. Sin embargo, algunas experiencias de alto contenido psicoemocional representan una forma particular de estrés (7, 52). A esta forma particular de estrés se le llama ansiedad.

Efectos del estrés sobre las reacciones somáticas

La primera aproximación experimental al estudio de la ansiedad tuvo como objetivo la cuantificación de indicadores autonómicos regulares inducidos

por estimulación física intensa, tales como la frecuencia cardíaca (1), los niveles séricos de cortisol (16), la defecación y la micción (33); o patológicos, tales como el número y tamaño de úlceras estomacales asociadas a periodos prolongados de ayuno (2). Desde el punto de vista clínico, la respuesta inducida por la estimulación física intensa es más parecida al pánico que a la ansiedad, aunque es posible distinguir éstas del miedo por la presencia de un estímulo desencadenante (11, 26). A principios de siglo se creía que las emociones estaban determinadas o codificadas periféricamente y que la percepción cortical de la emoción era el resultado de la retroalimentación de receptores sensoriales periféricos que habían sido activados como resultado del aumento en el tono muscular y autonómico involucrado en la respuesta de escape (4, 39, 40).

La evidencia experimental generada por Cannon (9, 10), así como las observaciones neuroanatómicas en pacientes con lesiones cerebrales permitieron proponer que el cuerpo mamilar del hipotálamo era el punto de partida de las emociones. Desde el punto de vista anatómico, Papez (56) describió la importancia del sistema límbico en la experiencia y en la expresión de la emoción. Con base en estos hallazgos, se desarrollaron modelos de ansiedad basados en la estimulación eléctrica de zonas discretas del sistema nervioso central en felinos y roedores (21). Este grupo de paradigmas de ansiedad incluye estrategias experimentales en las que se induce ansiedad por medio de la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal y el *locus coeruleus*, zonas cerebrales relacionadas con el temor y la ansiedad (41). En la actualidad se sabe que el sistema límbico participa de manera integrada en la medición de respuestas emocionales en los mamíferos (29).

Modelos condicionados

Con base en los estudios de Skinner (66), se desarrolló un grupo de modelos animales para el estudio de la ansiedad en los que se utilizan conductas condicionadas. A estos paradigmas en los que se incluyen procedimientos de castigo, también se les conoce como modelos de conflicto (cuadro 1). La mayoría son modificaciones de paradigmas de aprendizaje. El castigo consiste en un estímulo aversivo, generalmente un choque eléctrico leve, aplicado a un animal entrenado o condicionado para emitir una respuesta determinada. Un ejemplo de este tipo de modelo son las pruebas de conflicto de Vogel (71) y Geller-Seifter (27). En este tipo de

CUADRO 1
Los modelos animales utilizados en el estudio de la ansiedad

<i>Respuestas condicionadas</i>	<i>Respuestas no condicionadas</i>
1. Pruebas de conflicto: Prueba de Geller-Seifter Prueba de Vogel	1. Pruebas exploratorias: Laberinto elevado en cruz Transiciones luz/oscuridad A campo abierto
2. Otras: Evitación activa/pasiva Supresión condicionada a la ingesta de líquidos Respuesta emocional condicionada Vocalizaciones ultrasónicas condicionadas	2. Pruebas sociales: Vocalizaciones ultrasónicas inducidas por separación Interacción social
	3. Otras: Hiponeofagia Conducta defensiva de enterramiento

Adaptado de Rodgers, 1997.

modelos animales, el individuo se encuentra perturbado por la confluencia de dos impulsos antagonicos; uno es la realización de una conducta que satisfaga una necesidad dominante (beber o comer), y otro, la posibilidad de recibir, durante la consumación de dicha conducta, un estímulo adverso reconocido como tal mediante el aprendizaje. Los modelos condicionados permiten al experimentador un control bastante preciso de los niveles de conducta basal, pero casi invariablemente requieren que los sujetos de experimentación sean entrenados y que se incluyan en el diseño experimental varios grupos de sujetos control para descartar los efectos no específicos del tratamiento sobre aspectos como el aprendizaje, la memoria, el apetito y las funciones motora y perceptual.

Los modelos animales condicionados presentan limitaciones en cuanto a su uso. Por un lado, los animales son expuestos a estímulos no habituales, por lo que es necesario un entrenamiento previo con el fin de que el animal aprenda a emitir la respuesta deseada. Adicionalmente, los fármacos probados en estos modelos son administrados en forma aguda, a diferencia de lo que ocurre en la clínica, donde generalmente son crónicos tanto el padecimiento como el tratamiento. La dimensión temporal del padecimiento (3) y del tratamiento, constituyen dos elementos de especial relevancia al intentar modelar trastornos de ansiedad, puesto que el DSM IV refiere como criterio diagnóstico, la persistencia de los síntomas por lo menos durante seis meses (3). Así mismo, cabe señalar que la respuesta al fármaco requiere de períodos variables que, en general, se prolongan desde algunas semanas hasta varios meses (43). Además, desde el punto de vista farmacológico, la investigación con este tipo de modelos se enfrenta a dos dificultades: la variabilidad

y la complejidad. La variabilidad conductual intraespecífica en las respuestas de los fármacos ansiolíticos observados en estos modelos refleja, en algunos casos, la naturalidad con la que algunas especies pueden desempeñar ciertas tareas, lo cual no está necesariamente relacionado con la variabilidad farmacológica del ansiolítico. El segundo problema es la complejidad, ya que estos modelos fueron pensados para reflejar los mecanismos que gobiernan la capacidad de aprendizaje de varias especies, incluyendo al ser humano, por lo que se asume que deben tener bases neuronales complejas. En contraste, aquellas formas de aprendizaje aversivo en las que intervienen conductas derivadas directamente de la presión evolutiva (ej. las filogenéticamente preparadas) posiblemente tienen bases neuronales menos complejas y más relacionadas con el sustrato neuronal de la ansiedad. Aparte de la obligada distinción entre los modelos condicionados y no condicionados, entre éstos últimos deben distinguirse los que incluyen el estudio de una sola respuesta, o el análisis de patrones conductuales, si la conducta es o no es social, y si hay una emisión de respuesta o, por el contrario, una supresión de la misma (34).

Una complicación adicional es que hay muchas versiones del mismo modelo, condicionada según el grupo que lo usa, y en cada una de ellos hay modificaciones en los parámetros de la prueba. Por lo tanto, no sólo encontramos una gran cantidad de pruebas animales en la bibliografía, sino que, además, éstas difieren por sus dimensiones múltiples y, a veces, mal comprendidas.

Modelos no condicionados

La identificación y clasificación del repertorio conductual de varias especies animales permitió el

desarrollo de un grupo de paradigmas conductuales para el estudio de la ansiedad. En contraste con las pruebas de conflicto, éstos utilizan conductas no condicionadas. Aunque este tipo de paradigmas revela más variabilidad en los valores conductuales basales, tienen un nivel más alto de validez neurobiológica, no requieren entrenamiento y son menos susceptibles a la interferencia de procesos mnemónicos o motivacionales (60). Algunos ejemplos incluyen, entre otros, el laberinto elevado en forma de cruz (54), la conducta defensiva de enterramiento (68) y el modelo de interacción social (25) (cuadro 1). Los paradigmas basados en respuestas no condicionadas deben distinguirse, además, en términos de la emisión o supresión de la respuesta medida (34). Las pruebas que pertenecen a la primera categoría incluyen a aquellas que inducen respuestas defensivas, no condicionadas a estímulos perturbadores que no necesariamente incluyen la administración de estímulos dolorosos como, por ejemplo, la conducta defensiva de enterramiento inducida por olores desagradables, por el brillo emitido por canicas (68) o por las vocalizaciones ultrasónicas inducidas por la separación (22). Sin embargo, algunos modelos animales no condicionados incluyen la inhibición de la conducta en situaciones potencialmente peligrosas. Por ejemplo, el modelo de interacción social se basa en la supresión de la conducta social en los pares de ratas colocados en un ambiente desconocido e iluminado. La inhibición de la conducta social en estas condiciones parece estar relacionada con reacciones de competencia defensiva, tales como inmovilidad, tigmotaxis y conductas de desplazamiento (25). Otros modelos de este grupo incluyen el estudio de patrones de actividad exploratoria espontánea en individuos expuestos a ambientes desconocidos que, invariablemente, incluyen áreas de seguridad. Como ejemplos de este tipo de paradigmas podemos citar el campo abierto (72), las transiciones luz-oscuridad (12) y el laberinto elevado en cruz (54). En estos modelos el análisis de la conducta emplea medidas espacio-temporales, mientras que en el caso del laberinto elevado en cruz, se cuantifica el tiempo de permanencia en el área expuesta, con respecto al tiempo de permanencia en el área no expuesta, o con respecto al tiempo total de la prueba (19, 36, 59). La medida dependiente en estos modelos se relaciona con la evitación de un peligro ambiental potencial. Sin embargo, aun cuando la cuantificación de este parámetro espacio-temporal es importante, se ignoran otras conductas defensivas, activas y pasivas (inmovilidad, huida, tigmotaxis y asimilación del

riesgo), a favor de un índice espacio-temporal (37). Aunque aparentemente son más fáciles de usar, los modelos no condicionados son conductualmente más complejos que los condicionados. No sólo difieren en el estímulo que induce la respuesta, sino que todos producen una respuesta defensiva con una expresión temporalmente ordenada (38, 61). La variación natural en la reactividad emocional, sumada a la variación en los parámetros de las pruebas, influye en los valores absolutos de estas respuestas y en cómo responden a la manipulación farmacológica. Por lo tanto, aun cuando parece haber bastante similitud entre las diferentes pruebas de este grupo, los modelos basados en respuestas no condicionadas no deben ser considerados conductualmente equivalentes (5, 57).

ESTADO ACTUAL

En la actualidad no parece ser muy alentador el estado que guarda el uso de modelos animales para el estudio de la ansiedad. Uno de los graves problemas que frenan el desarrollo de la teoría y la práctica en este campo, consiste en que el Inventario de Enfermedades Psiquiátricas DSM IV-R no se basa en un principio etiopatogénico, sino en la unificación de un conjunto de síntomas y síndromes bajo el común denominador de "Trastornos de la Ansiedad" (3). Sin embargo, es necesario mencionar que un grupo nutrido de modelos animales de ansiedad se ha usado, exclusivamente, con el fin de desarrollar moléculas potencialmente útiles en el tratamiento de la ansiedad. Este procedimiento se basa en la comparación de un compuesto desconocido, en términos de sus efectos sobre la ansiedad, con otro que ha demostrado ser útil para corregir estos síntomas. Este paradigma ha demostrado ser de gran utilidad para el desarrollo de nuevos ansiolíticos, aunque las pruebas farmacológicas revelen que los fármacos así obtenidos son, con frecuencia, equivalentes y equipotentes al compuesto estándar con el cual se comparó la molécula desconocida. Un buen modelo animal para el estudio de la ansiedad sería aquél que, además de permitir el desarrollo de fármacos, reflejara aspectos comunes (neuroanatómicos, neuroquímicos y conductuales) del fenómeno en los animales y en los seres humanos. La escasez de trabajos publicados con nuevos fármacos psicotrópicos sugiere el bajo potencial clínico de las moléculas estudiadas; sin embargo, este hecho también podría indicar que no todos los modelos animales son equivalentes en términos del estado emocional inducido o provocado

(22, 34, 46). Considerando la variabilidad de los resultados obtenidos con diferentes modelos, parece razonable sugerir que algunos modelos son más apropiados que otros para discriminar las moléculas efectivas en los trastornos particulares de ansiedad. Más aún, la inconsistencia de los resultados obtenidos, aun con el mismo modelo, puede significar, simplemente, que un estado o una reacción emocional asociada depende del estímulo que la evoque. Por lo tanto, se hace necesario comprender mejor los estados o reacciones emocionales específicos, evocados por los modelos animales para estudiar la ansiedad, así como la manera en la que éstos se relacionan con padecimientos ansiosos específicos en el ser humano.

Los síntomas conductuales de la ansiedad humana, que incluyen hipervigilancia, reacciones de evitación y escape (3), han llevado a algunos investigadores a proponer que los estados de ansiedad clínica reflejan la activación inapropiada o la exageración de las respuestas de defensa adaptativas normales (42, 44). El primero que se refirió a los trastornos de ansiedad como trastornos de defensa fue Darwin (17), quien señaló que mucho de lo que se sabe acerca del miedo humano y de las reacciones de ansiedad podría aprenderse estudiando su antecedentes evolutivos, es decir, los patrones de defensa de otras especies (49). Esta perspectiva ha recibido el apoyo de los estudios conductuales contemporáneos y de las evidencias recientes de que los sistemas neurales que intervienen para detectar el peligro y producir repuestas defensivas están evolutivamente conservados y son bastante similares en todas las especies de vertebrados (45). En este sentido, S. File (24) señaló que los cambios neuroquímicos implícitos en las formas normal/adaptativa y patológica/no-adaptativa de la ansiedad podrían diferir únicamente en términos cuantitativos, y que el significado clínico potencial de la investigación farmacológica conductual, realizado en la conducta defensiva normal, podría ser sólo aparente. Por lo tanto, se hace indispensable que el investigador conozca el repertorio conductual defensivo de los mamíferos, y en especial el de las especies que más se usan en el estudio de la ansiedad.

En contraste con las especies que dependen de las defensas estructurales, como los caparzones, las espinas y las escamas, la defensa de los mamíferos depende, en gran medida, de los patrones conductuales adaptativos (7). Aun cuando los especialistas señalan que los sistemas de defensa animal surgieron como respuesta a predadores específicos, los mamíferos muestran reacciones defensivas a un amplio rango de estímulos amenazantes, incluyendo algunos relaciona-

dos con las conductas agresivas de individuos pertenecientes a la misma especie, y a situaciones u objetos peligrosos o potencialmente peligrosos (8). Más aún, la conducta defensiva es similar por su forma y su función en las diferentes especies de mamíferos, y varía de manera predecible de acuerdo con las características específicas del estímulo perturbador (58).

Cuando un animal se enfrenta a un depredador, con frecuencia se puede observar que su primera reacción es escapar para evitar que lo capturen. Si no puede escapar, entonces la respuesta predominante es mantenerse inmóvil. Conforme se va aproximando el individuo agresor, aumenta la vigilancia y el ataque defensivo. En cada situación, la respuesta animal es sumamente adaptativa y está directamente relacionada con la naturaleza del estímulo adverso. Además de las respuestas defensivas típicas, la investigación conductual en las últimas dos décadas ha revelado otros componentes del repertorio defensivo natural de los roedores. Por ejemplo, cuando éstos se enfrentan a un estímulo perturbador localizado, como un electrodo o una fuente de luz, despliegan un patrón conductual específico dirigido a ocultar este estímulo. Esta conducta se conoce como conducta defensiva de enterramiento (55, 69) y depende de la disponibilidad de material para enterrarse; se asocia con estímulos perturbadores discretos (energía eléctrica de bajo amperaje, luz, olores desagradables, ruido, etc.), y parece tener su paralelo evolutivo en la conducta de bloqueo de túneles, desplegada por los animales excavadores (46). En contraste, cuando el peligro no es fácilmente localizable, como a campo abierto o en los laberintos, se observan niveles altos de tigmotaxis, que es una conducta que se relaciona con la identificación de la dirección en la que puede materializarse cualquier peligro. En ambas circunstancias, los roedores despliegan conductas que son topográfica y funcionalmente similares a la vigilancia (asumen una postura de atención y de acercamiento; escudriñan u otean), que ha sido definida como asimilación del riesgo (60). Este tipo de respuesta es característica de los animales expuestos a individuos agresivos de la misma especie, a depredadores naturales y a la estimulación eléctrica por medio de electrodos de contacto. Además, se han observado patrones conductuales idénticos como respuesta a escenarios naturales relacionados con un peligro potencial, por ejemplo, el olor de un depredador; con condiciones de agresividad intraespecífica o con un ambiente novedoso, lo cual sugiere que la conducta de asimilación del riesgo es el patrón defensivo más durable en las situaciones potencialmente peligrosas (7).

Por lo tanto, al igual que en el ser humano, la mane-

CUADRO 2
Respuestas defensivas de los roedores

<i>Fuente de peligro</i>	<i>Respuesta típica</i>
Discreta (distante)	Escape o huida
Discreta (próxima)	Inmovilidad, atención, posturas laterales y supinas de defensa, ataque defensivo, enterramiento, vocalizaciones ultrasónicas
Indeterminada (potencial)	Evitación del área "peligrosa", tigmotaxis, asimilación del riesgo

Adaptado de Rodgers, 1997.

ra en la que los animales reaccionan a los estímulos o a las situaciones adversas depende de la naturaleza del estímulo y de las oportunidades conductuales disponibles. Además, los patrones conductuales defensivos son dinámicos ya que pueden cambiar temporalmente (61, 62, 63). Por lo tanto, la reacción específica que se observa en una determinada situación depende de cuándo se hicieron dichas observaciones. Hay evidencias de que la exposición sucesiva a situaciones estresantes produce cambios en la reactividad emocional de los animales. Las ratas expuestas durante 15 min. a un paradigma de interacción social, y evaluadas posteriormente de acuerdo con el modelo de conducta defensiva de enterramiento, mostraron inhibición de esta conducta. En contraste, en los animales expuestos por un breve periodo (1.5 min) a la interacción social, aumentó la conducta de enterramiento. Además, ambos efectos son sensibles al flumazenil, un bloqueador del receptor GABA-benzodiacepínico, lo que apoya la hipótesis de que ocurren rápidamente cambios bimodales en la afinidad de este receptor, inducidos por diferentes sucesos estresantes, y que las diferencias no se refieren únicamente a la naturaleza del estímulo, sino también al tiempo de exposición (61, 62, 63). Esto apoya la idea de que la simple medición de alguna conducta asociada con la ansiedad, es inadecuada como medida del repertorio defensivo completo (7). Las evidencias sugieren que los trastornos ansiosos específicos de los seres humanos reflejan la disfunción de diferentes subsistemas defensivos, por lo tanto, la validez y la confiabilidad de los modelos animales utilizados depende, en gran medida, de la prueba seleccionada y, en particular, de la naturaleza de las reacciones defensivas asociadas (cuadro 2).

Aunque en este trabajo la atención se centró en los modelos no-condicionados, es necesario señalar algunos aspectos interesantes de los modelos animales, basados en las respuestas condicionadas, para estudiar la ansiedad. Uno de los argumentos

en contra de este tipo de modelos se refiere al hecho de que el animal, al ser entrenado para emitir o reducir una respuesta, se encuentra, en conjunto, sometido a una situación extremadamente artificial, alejada considerablemente de lo que realmente encuentra en su ambiente natural. Para algunos autores, ésta es una desventaja para la validez esencial del modelo de ansiedad. Sin embargo, es importante notar que la ansiedad en los seres humanos está constituida, en gran medida, por algunos tipos de reactividad y algunas formas de responsividad que forman parte de una gran diversidad de elementos aprendidos. Estos constituyen la estructura subjetiva del individuo, la cual se integra en el proceso de formación de la experiencia individual desde los primeros momentos de la vida del sujeto. Paradójicamente, los modelos para estudiar la ansiedad, basados en respuestas aprendidas, tienen un mayor parecido en su forma y en su idea con la ansiedad que se observa en los seres humanos.

Los fármacos ansiolíticos benzodiacepínicos son más efectivos en los modelos condicionados, basados en la inmovilidad y la vigilancia, que en aquellos que evalúan las reacciones de escape (18). Esta distinción es muy importante puesto que el estado de pánico está frecuentemente asociado con la urgencia de huir o escapar (3), y generalmente es insensible al tratamiento con algunas de las benzodiacepinas (51). Aun cuando su potencial ansiolítico fue subestimado, la investigación en animales confirmó que la buspirona presenta actividad ansiolítica en prácticamente todos los modelos animales condicionados (32). En el caso de los modelos animales no condicionados, la administración de benzodiacepinas reduce las vocalizaciones ultrasónicas inducidas por la separación (32, 70), aumenta la conducta social (23) y reduce el enterramiento (70). Además, los induce a evitar las áreas iluminadas y elevadas (36, 60). En contraste, la buspirona produce efectos anti-aversivos en los modelos de vocalizaciones ultrasónicas (48), interacción social y transiciones luz-oscuridad (73), pero se han reportado importantes discrepancias sobre el uso del laberinto elevado en cruz (32, 59). Con base en la evidencia experimental, se sugirió que la buspirona es un ansiolítico menos eficaz que las benzodiacepinas (32). Sin embargo, estos resultados también pueden estar señalando que este fármaco afecta de manera diferencial los elementos conductuales del repertorio defensivo (60). Los datos clínicos de los pacientes con ansiedad generalizada señalan que la buspirona tiene una eficacia similar a la de las benzodiacepinas, pero con mayores latencias (22). Es importante señalar que

la buspirona es ineficaz en los pacientes que han recibido previamente benzodiazepinas (65).

Lo señalado anteriormente es congruente con la propuesta de que diferentes modelos están relacionados con diferentes reacciones defensivas y, por lo tanto, estas reacciones son diferencialmente sensibles a los fármacos ansiolíticos, ya sean estos convencionales o nuevos. Aunque es necesario conocer más acerca de las bases conductuales de los modelos animales utilizados en el estudio de la ansiedad (condicionados y no condicionados), en el caso de las vocalizaciones ultrasónicas y en el del enterramiento, éstos son procedimientos en los cuales la variable dependiente es una respuesta defensiva bien documentada. No es sorprendente que estos dos modelos sean los que muestran la más cercana correspondencia entre las benzodiazepinas y la buspirona (18, 22, 32).

En respuesta a la necesidad de desarrollar mejores estrategias experimentales para el estudio de la ansiedad, se han incorporado modificaciones e innovaciones que disecan significativamente los parámetros relacionados con la conducta defensiva en los modelos ya existentes. Estas modificaciones han permitido observar y cuantificar en la misma sesión los diferentes componentes del repertorio conductual defensivo (15, 37, 38, 58). Los datos preliminares señalan que hay una buena correlación entre los efectos de las benzodiazepinas y los agonistas 5HT_{1A} en el repertorio defensivo, y sugieren que estos efectos pueden distinguirse claramente de los producidos por los fármacos panicolíticos. Más allá de las consideraciones específicas, estos procedimientos emergentes podrían proporcionar bases más concretas para desarrollar modelos animales que permitan estudiar un mayor número de trastornos de ansiedad. En este sentido, se ha comprobado que el estado ansioso/defensivo que muestran los animales evaluados consecutivamente en el laberinto elevado en cruz, es cualitativamente diferente del que muestran los animales que son expuestos por primera vez a este aparato. En los animales que son expuestos al modelo en más de una ocasión, disminuye notablemente su permanencia en los brazos abiertos del laberinto. Además, esta conducta es refractaria a las benzodiazepinas, y se ha sugerido que este comportamiento representa un miedo aprendido de tipo fóbico (37, 38, 59).

El comportamiento defensivo de los mamíferos inferiores podría ser relevante para entender los trastornos emocionales en el ser humano. Varios estudios señalan que las reacciones defensivas de los roedores son diferencialmente sensibles al efecto

farmacológico de los ansiolíticos. La aplicación de la Batería Defensiva en el ratón confirmó que el repertorio defensivo de esta especie podría ser particularmente útil para identificar la actividad ansiolítica de los fármacos psicoactivos. En esta prueba, los ratones despliegan un repertorio conductual defensivo que incluye: huida, asimilación del riesgo, intento de escapar y conducta de defensa/ataque. Los estudios farmacológicos demostraron que el tratamiento crónico con compuestos útiles en el tratamiento clínico del pánico (imipramina, fluoexetina, fenelzina, alprazolam y clonazepam) reducen específicamente la conducta de huida, mientras que los fármacos utilizados en el tratamiento de pacientes con ansiedad generalizada (clorodiazepóxido, clorazepato) reducen notablemente la asimilación del riesgo, la conducta de defensa/ataque y los intentos de escapar (31). Con base en estas observaciones se sugirió que la Batería Defensiva del ratón podría ser útil para discriminar los fármacos antipánico, de los ansiolíticos útiles en el tratamiento de la ansiedad generalizada, y que la atención en la conducta defensiva de esta especie mejora la validez de la prueba (8, 30, 60).

En conclusión, la validez de emplear modelos animales para estudiar la ansiedad depende de que se acepte que tanto la ansiedad normal como la patológica, incluyen substratos anatómicos y neuroquímicos comunes, y que éstos, a su vez, se relacionan con los sistemas neurales que intervienen en las reacciones defensivas de las especies, incluso el *homo sapiens*. Parafraseando a Darwin (17, 49) y a Pavlov (53): "el progreso en la comprensión y el entendimiento de los mecanismos de la ansiedad, y el desarrollo de medios útiles para su tratamiento, depende de la experimentación en animales". Sin embargo, es indudable que esta experimentación debe observar cuidadosamente la filogenia y la ontogenia del padecimiento que pretende reproducir experimentalmente.

Agradecimientos

La presente revisión fue elaborada gracias al Programa de Apoyos Económicos de la UNAM, PAPIIT IN 21-3900. El Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente brindó apoyo material para la realización del presente trabajo.

REFERENCIAS

1. ADAMS DB, BACCELLI G, MANCIA G, ZANCHETTI A: Cardiovascular changes during naturally elicited fighting behavior in the cat. *Am J Physiol*, 216:1226-1235, 1969.

2. ALMY TP: Experimental studies on irritable colon. *Am Med*, 10:60-67, 1951.
3. ASOCIACION AMERICANA DE PSIQUIATRIA: *Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales*, 41 Ed. Washington, 1994.
4. BARD P: The central representation of the sympathetic nervous system as indicated by certain physiologic observations. *Arch Neurol Psychiat*, 22:230-246, 1929.
5. BELZUNG C, LEPAPE G: Comparison of different behavioral test situations, used in psychopharmacology for the measurement of anxiety. *Physiol Behav*, 56:623-628, 1994.
6. BERNARD C: *Leçons Sur les Effets des Substances Toxiques et Médicamenteuses*, París, 1957.
7. BLANCHARD DC, RANDALL RS, McEWEN B, WEISS SM, BLANCHARD RJ: Subordination stress: behavioral, brain, and neuroendocrine correlates. *Behav Brain Res*, 58:113-121, 1993.
8. BLANCHARD RJ, GRIEBEL G, HENRIE JA, BLANCHARD DC: Differentiation of anxiolytic and panicolytic drugs by effects on rat and mouse defense test batteries. *Neurosci Biobehav Rev*, 21:783-789, 1997.
9. CANNON W: The James-Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative theory. *Am J Psychol*, 39:106-124, 1927.
10. CANNON W: *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*. Appleton D (ed). Nueva York, 1929.
11. COPLAN JD, LYDIARD RB: Brain circuits in panic disorder. *Biol Psychiatry*, 44:1264-1276, 1998.
12. CRAWLEY J, GOODWIN F: Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav*, 13(2):167-170, 1980.
13. CROW TJ: Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language? *Schizophr Res*, 28:127-141, 1997.
14. CHIEL HJ, BEER RD: The brain has a body: adaptive behavior emerges from interactions of nervous system, body and environment. *Trends Neurosci*, 20:553-557, 1997.
15. DALVI A, RODGERS RJ: Behavioral effects of diazepam in the murine plus-maze: flumazenil antagonism of enhanced head dipping but not the disinhibition of open-arm avoidance. *Pharmacol Biochem Behav*, 62(4):727-734, 1999.
16. DANIELS-SEVERS A, GOODWIN A, KEIL LC, VERNIKOS-DANIELIS J: Effect of chronic crowding and cold on the pituitary-adrenal system: responsiveness to an acute stimulus during chronic stress. *Pharmacol*, 9:348-356, 1973.
17. DARWIN CR: *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. Murray J (ed), Londres, 1872.
18. DAVIS M, FALLS WA, CAMPEAU S, KIM M: Fear-potentiated startle: a neural and pharmacological analysis. *Behav Brain Res*, 58:175-198, 1993.
19. DAWSON GR, TRICKLEBANK MD: Use of the elevated plus-maze in the search for novel anxiolytic agents. *Trends Pharmacol Sci*, 16:33-36, 1995.
20. DELAY J, DENIKER P: Trente-huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. Le Congrès des Al et Neurol de Langue Fr. En: *Compte Rendu de Congrès*. Masson et Cie, París, 1952.
21. De MOLINA A, HUNSPERGER RW: Central representation of affective reactions in forebrain and brainstem: electrical stimulation of amygdala, stria terminalis and adjacent structures. *J Physiol*, 145:251-265, 1959.
22. DeVRY J: 5-HT_{1A} receptor agonists: recent developments and controversial issues. *Psychopharmacol*, 121:1-26, 1995.
23. FILE S: The story of benzodiazepine dependence: a review of animal studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 14:135-146, 1990.
24. FILE SE: Animal models for predicting clinical efficacy of anxiolytic drugs: social behavior. *Neuropsychobiol*, 13:55-62, 1985.
25. FILE SE: Usefulness of animal models with newer anxiolytics. *Clin Neuropharmacol*, 15(Supl 1):525A-526A, 1992.
26. FYER AJ: Current approaches to etiology and pathophysiology of specific phobia. *Biol Psychiatry*, 44:1295-1304, 1998.
27. GELLER I, SEIFTER J: The effects of meprobamate, barbiturates, D-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat. *Psychopharmacology*, 1:482-492, 1960.
28. GONZALEZ LE, FILE S: A five minute experience in the elevated plus-maze alters the state of the benzodiazepine receptor in the dorsal raphe nucleus. *J Neurosci*, 17:1505-1511, 1997.
29. GRAY TS: Limbic pathways and neurotransmitters as mediators of autonomic and neuroendocrine responses to stress. The amygdala. En: *Stress: Neurobiology and Neuroendocrinology*. Brown MR, Koob GF, Rivier C (eds). Marcel Dekker, Inc. Nueva York, 1991.
30. GRIEBEL G, BLANCHARD DC, BLANCHARD RJ: Evidence that the behaviours in the mouse defense test battery relate to different emotional states: a factor analytic study. *Physiol Behav*, 60:1255-1260, 1996.
31. GRIEBEL G, RODGERS RJ, PERRAULT G, SANGER DJ: Behavioural profiles in the mouse defense test battery suggest anxiolytic potential of 5HT_{1A} receptor antagonists. *Psychopharmacol*, 144:121-130, 1999.
32. GRIEBEL G: 5-Hydroxytryptamine-interacting drugs in animal models of anxiety disorders: more than 30 years of research. *Pharmacol Ther*, 65:319-365, 1995.
33. HALL CS: Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *J Comp Psychol*, 18:385-403, 1934.
34. HANDLEY SL, McBLANE JW, CRITCHLEY MAE, NJUNGE K: Multiple serotonin mechanisms in animal models of anxiety: environmental, emotional and cognitive factors. *Behav Brain Res*, 58:203-210, 1993.
35. HARVEY W: *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*, London, 1628. En: *Introducción Histórico-crítica Sobre los Antecedentes, los Orígenes y la Importancia de esta Obra*. Izquierdo JJ (ed), Universidad Nacional Autónoma de México, México, 1994.
36. HOGG S: A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*, 54(1):21-30, 1996.
37. HOLMES A, RODGERS RJ: Influence of spatial and temporal manipulations on the anxiolytic efficacy of chlordiazepoxide in mice previously exposed to the elevated plus-maze. *Neurosci Biobehav Rev*, 23:971-980, 1999.
38. HOLMES A, RODGERS RJ: Responses of swiss-webster mice to repeated plus-maze experience: further evidence for a qualitative shift in emotional state? *Pharmacol Biochem Behav*, 60(2):473-488, 1998.
39. HUGHLINGS-JACKSON J: *Selected Writings of John Hughlings Jackson*. Hodder and Stoughton, Ltd. Londres, 1931.
40. JAMES W: What is emotion? *Mind*, 9:188-205, 1884.
41. JENCK F, MOREAU JL, MARTIN JR: Dorsal periaqueductal gray-induced aversion as a stimulation of panic anxiety: elements of face and predictive validity. *Psychiatry Res*, 57:181-191, 1995.
42. KALIN NH: The neurobiology of fear. *Sci Am*, 5:54-60, 1993.
43. KAPLAN HI, SADOCK BJ: *Synopsis of Psychiatry*. Sexta Edición. Williams & Wilkins, pp.389-394. Baltimore, 1991.
44. KIDMAN A: Neurochemical and cognitive aspects of anxiety disorders. *Prog Neurobiol*, 32:391-402, 1989.

45. LeDOUX JE: Emotion: clues from the brain. *Ann Rev Psychol*, 46:209-235, 1995.
46. LISTER RG: Ethologically based animal models of anxiety disorders. *Pharmacol Ther*, 46:321-340, 1990.
47. LORENZ K: *Evolution and the Modification of Behavior*. Univ of Chicago Press, Chicago, 1965.
48. MARTIN P: Animal models sensitive to anti-anxiety agents. *Acta Psychiatr Scand*, 98(Supl.393):74-80, 1998.
49. MAYR E: *One long argument: Charles Darwin and the Genesis of Modern Evolutionary Thought*. Harvard University Press, Harvard, 1993.
50. MOREAU DE TOURS J: *Du Haschich et de L'aliénation Mentale*, 1845.
51. NUTT NJ: The pharmacology of human anxiety. *Pharmacol Ther*, 147:233-266, 1990.
52. PARMIGIANI S, PALANZA P, RODGERS J, FERRARI PF: Selection, evolution of behavior and animal models in behavioral neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*, 23:957-970, 1999.
53. PAVLOV IP: An example of an experimentally produced neurosis and its treatment in the weak type of nervous system. En: *Conditioned Reflexes and Psychiatry*, Vol. 2. Traducido por: Gantt H, International Publishers, Nueva York, 1941.
54. PELLOW S, FILE SE: Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 24:525-529, 1986.
55. PINEL JP, TREIT D: Burying as a defensive response in rats. *J Comp Physiol Psychol*, 92:708-712, 1978.
56. PRATT JA: The neuroanatomical basis of anxiety. *Pharmacol Ther*, 55:149-181, 1992.
57. RAMOS A, BERTON O, MORMEDE P, CHAOULOFF F: A multiple-test study of anxiety-related behaviors in six inbred rat strains. *Behav Brain Res*, 8(5):57-69, 1997.
58. RODGERS RJ, HALLER J, HOLMES A, HALASZ J, WALTON TJ, BRAIN PF: Corticosterone response to the plus-maze: High correlation with risk assessment in rats and mice. *Physiol Behav*, 68:47-53, 1999.
59. RODGERS RJ, JOHNSON NJT: Factor analysis of spatio-temporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*, 52:297-303, 1995.
60. RODGERS RJ: Animal models of anxiety: where next? *Behav Pharmacol*, 8:477-496, 1997.
61. SALDIVAR-GONZALEZ A, ARIAS C, MONDRA-GON-CEBALLOS R: Transient emotional changes elicited by intraperitoneal saline injection: Effect of naloxone and flumazenil. *Pharmacol Biochem Behav*, 56:211-220, 1997.
62. SALDIVAR-GONZALEZ A, GOMEZ C, MARTINEZ-LOMELI I, ARIAS C: Effect of flumazenil and diazepam on transient actions in defensive burying elicited by the social interaction experience in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 66(2):265-273, 2000.
63. SALDIVAR-GONZALEZ A, HERNANDEZ-LEON MJ, MONDRAGON-CEBALLOS R: Exposure to the social interaction test induces changes in defensive burying. *Behav Proc*, 37:75-84, 1996.
64. SELYE H: *The Physiology and Pathology of Exposure to Stress*. Mon-tréal Acta Press, Montreal, 1950.
65. SHEEHAN DV, RAJ AB, SHEEHAN KH, SOTO S: Is buspirone effective for panic disorder? *J Clin*, 10:3-11, 1990.
66. SKINNER BF: The phylogeny and ontogeny of behavior. Contingencies of reinforcement throw light on contingencies of survival in the evolution of behavior. *Science*, 153(741):1205-1213, 1966.
67. TALLMAN J, PAUL S, GALLAGER D: Receptors for the age of anxiety: Pharmacology of the benzodiazepines. *Science*, 207:274-281, 1980.
68. TREIT D, PINEL JJP, FIBIGER HC: Conditioned defensive burying: A new paradigm for the study of anxiolytic agents. *Pharmacol Biochem Behav*, 15:619-626, 1981.
69. TREIT D: Animal models for the study of anti-anxiety agents: A review. *Neurosci Biobehav Rev*, 9:203-222, 1985.
70. TREIT D, ROBINSON A, ROTZINGER S, PESOLD C: Anxiolytic effects of serotonergic interventions in the shock-probe burying test and the elevated plus-maze test. *Behav Brain Res*, 54(1):23-34, 1993.
71. VOGEL JR, BEER B, CLODY DE: A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents. *Psychopharmacology*, 21:1-7, 1971.
72. WALSH RN, CUMMINS RA: The open-field test: a critical review. *Psychol Bull*, 83:482-504, 1976.
73. WILLNER P: Behavioural models in psychopharmacology. En: Willner P (ed). *Behavioural Models in Psychopharmacology: the Theoretical, Industrial and Clinical Perspectives*. Cambridge University Press, 3-18, Cambridge, 1991.