

MODELOS DE ANSIEDAD¹

ANXIETY MODELS

**SARA EUGENIA CRUZ-MORALES, MARÍA REYES GONZÁLEZ-REYES,
JOSÉ G. GÓMEZ-ROMERO Y J. C. PEDRO ARRIAGA RAMÍREZ²**
LABORATORIO DE PSICOFARMACOLOGÍA
Y MAESTRÍA EN PSICOLOGÍA
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO, FES-IZTACALA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ABSTRACT

Anxiety has been defined as a state or apprehension of future fear characterized by a variety of physiological responses such as increases in arterial pressure, cardiac and respiratory frequency, and sweating. A variety of experimental animal models have been developed to study anxiety. These models should meet some criteria such as similarity between the symptoms observed clinically and those observed in the animals, and they must have predictive value. Some models are based on the spontaneous behavior of the animals (unconditioned responses) and some others on the conditioning of particular responses. The development of these models has allowed to detect the anxiolytic and anxiogenic effects of different compounds and to study the neural substrate of anxiety. At first it was not clear which type of anxiety each procedure was modeling. Recently, however, research in this area has been oriented toward identifying which type of anxiety is being measured in relation with each model.

Key words: anxiety, animal models

1. Artículo recibido el 8 de mayo de 2003 y aceptado el 26 de junio de 2003.

2. Trabajo apoyado por el programa PAPIIT-IN301102-3, UNAM.

Correspondencia: Dra. Sara E. Cruz Morales. Apdo. Postal 314, Tlalnepantla, Edo. de México 54090, México.

RESUMEN

La ansiedad se define como un estado de aprehensión ante miedo futuro, que se caracteriza por un conjunto de respuestas fisiológicas como aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, sudoración, etc. Para el estudio de la ansiedad se han desarrollado una gran variedad de modelos experimentales en animales. Estos modelos deben cumplir con ciertos criterios como son la similitud entre los síntomas que se observan clínicamente y los observados en los animales, deben de tener valor predictivo, etc. Algunos modelos se basan en la conducta espontánea de los animales (respuestas incondicionadas) y otros en el condicionamiento de ciertas respuestas. El desarrollo de estos modelos ha permitido detectar el efecto ansiolítico y ansiogénico de diferentes compuestos, y estudiar el sustrato neural de la ansiedad. Cuando se comenzó con el empleo de estos modelos no era claro el tipo de ansiedad que cada procedimiento trataba de modelar. Recientemente la investigación en esta área se ha orientado a identificar el tipo de ansiedad medida en cada uno de estos modelos de estudio existentes.

Palabras clave: ansiedad, modelos animales

El término ansiedad hace referencia a un estado emocional, un síntoma o un conjunto de síntomas que se presentan como reacción ante situaciones de peligro, estrés, conflicto, como resultado de un trauma, por consumo de drogas, o por presencia de una enfermedad; todos los cuales pueden deteriorar el funcionamiento normal. La ansiedad también es definida como una anticipación aprehensiva de miedo futuro, acompañada de síntomas de tensión o disforia. El foco de miedo anticipado puede ser externo o interno (Bouton, Mineka y Barlow, 2001).

La diferencia entre miedo y ansiedad estriba que en el primer caso se trata de una respuesta a una amenaza real, conocida, externa y definida, mientras que en el segundo se trata de una respuesta ante un estímulo aversivo no presente. Aunque la ansiedad podría considerarse como un estado normal que puede motivar y mejorar el desempeño cognoscitivo, se le considera patológica en función de la frecuencia y duración con que se presenta.

En la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV) se define clínicamente a la ansiedad como un estado de aprensión o tensión difusa o vaga, frecuentemente acompañado de una o más sensaciones físicas (aumento de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca, y de la respiratoria, sudoración) inducidas por la expectativa de peligro, dolor o necesidad de un esfuerzo especial. En el DSM-IV se distinguen diferentes tipos de ansiedad entre los que se incluyen desórdenes de pánico con o sin agorafobia, agorafobia, fobia, desorden obsesivo-

compulsivo, trastornos por estrés agudo o post traumático y ansiedad generalizada.

En las crisis de angustia o los ataques de pánico aparecen súbitamente las sensaciones de aprehensión, ansiedad, terror, de muerte inminente y de la pérdida de control. Estas sensaciones se acompañan de palpitaciones, sudoración, temblores, falta de aire, mareos, náusea y molestias abdominales. Estos ataques de pánico se pueden presentar con agorafobia que es el miedo a espacios abiertos o a ciertas circunstancias en particular (miedo a viajar en avión, a estar entre la gente, etc.). Sin embargo la agorafobia también se puede presentar sin ataques de pánico.

La fobia se caracteriza porque puede ser específica a una situación u objeto (miedo a cuchillos, sangre, animales, etc.) o fobia de tipo social que se presenta en respuesta a la exposición a situaciones sociales o públicas del individuo y que traen como consecuencia la evitación de dichas situaciones.

El desorden obsesivo compulsivo es aquel en que se presentan pensamientos que causan ansiedad y malestar (obsesiones) y conducta ritual (compulsiones) que tienen como función disminuir el malestar.

En la ansiedad generalizada se presenta ansiedad y aprensión excesiva, que dura por más de seis meses. Se caracteriza por mostrar fatiga, problemas de sueño, una preocupación constante e irritabilidad.

También se han definido los trastornos producidos por estrés post-traumático y por estrés agudo. En el primer caso se reviven los eventos relacionados con el trauma y se evitan situaciones relacionadas con dicha experiencia. En el segundo caso, los síntomas aparecen inmediatamente después de haber sido expuesto a la situación.

Finalmente se han incluido otros tipos de ansiedad que están asociadas a la presencia de alguna enfermedad o como resultado del consumo de algunas sustancias.

La ansiedad ha sido estudiada extensamente. En el libro de Darwin «Las expresiones de las emociones en el hombre y los animales», se puede encontrar una de las primeras referencias sobre el punto. Existen diferentes teorías para explicar la ansiedad, tanto en psicología como en el área de las neurociencias.

Para explicar la ansiedad en el área de las neurociencias se han propuesto desde teorías de tipo neuroquímico hasta teorías de tipo genético, por lo que se asume que la ansiedad tiene un sustrato neural y que éste puede diferir dependiendo del tipo de ansiedad.

Existen diversos modelos basados en modificaciones de distintos sistemas de neurotransmisión que explican el fenómeno de ansiedad. Un primer modelo involucra al neurotransmisor noradrenalina proveniente del núcleo locus coeruleus. La estimulación eléctrica o química con yohimbina (un antagonista noradrenérgico) del núcleo locus coeruleus, que contiene neuronas

noradrenérgicas, produce ataques de pánico. En este sentido, clínicamente los ataques de pánico son tratados con drogas que alteran el sistema noradrenérgico como antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminoxidasa (Goddard y Charney, 1997).

El segundo modelo está relacionado con el neurotransmisor ácido-gama amino butírico (GABA). Se asume que la ansiedad es producto de alteraciones en el funcionamiento del receptor GABA_A (que tiene un sitio de reconocimiento a las benzodiazepinas), que pueden ser resultado de alteraciones de la concentración de GABA, de cambios en la sensibilidad del receptor, o del número de receptores (Clement y Chapoutier, 1998; Nutt y Malizia, 2001). Este modelo se ha visto fortalecido por la efectividad de las benzodiazepinas en el tratamiento clínico de diferentes tipos de ansiedad y por los efectos obtenidos en diferentes modelos animales.

Un tercer modelo estudia la participación de otro neurotransmisor, la serotonina. En este caso la ansiedad se ha asociado con aumentos en la actividad serotoninérgica. Estudios en humanos y en modelos animales han demostrado que los antagonistas serotoninérgicos tienen efectos ansiolíticos. Sin embargo los efectos parecen ser dependientes de la afinidad a los diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos (Graeff, Guimarães, De Andrade, y Deakin, 1996).

Finalmente, en otro modelo se ha propuesto también la participación del péptido colecistoquinina, ya que la administración de agonistas de la colecistoquinina produce ataques de pánico (Daugé y Léna, 1998).

Por otro lado, las diferencias observadas en diferentes cepas de ratones en pruebas de ansiedad, sugieren componentes de tipo genético en la expresión de ansiedad (ver Clement y Chapoutier, 1998).

Históricamente en el área de la psicología la ansiedad se ha explicado en términos psicoanalíticos, y más recientemente se han propuesto aproximaciones basadas en teorías cognoscitivas y en teorías del aprendizaje.

La suposición de las teorías del aprendizaje es que la ansiedad es una conducta que puede ser aprendida por condicionamiento Pavloviano y condicionamiento operante.

Uno de los primeros experimentos realizados en humanos para inducir el miedo condicionado o la fobia, fue el trabajo realizado por Watson y Rayner en 1920. El procedimiento para inducir la respuesta de miedo consistía en la asociación de dos estímulos, uno que inicialmente no producía respuesta de miedo con un ruido fuerte que producía miedo en el niño Albert; posteriormente la sola presentación del estímulo asociado con el ruido era capaz de inducir la respuesta de miedo.

Una de las teorías psicológicas para explicar la adquisición de miedo, es la teoría de del condicionamiento propuesta por O. H. Mowrer en 1939, donde se propone que la ansiedad es una respuesta aprendida que se presenta ante

señales (estímulo condicionado) que en el pasado han sido seguidas de situaciones de daño o dolor (estímulo incondicionado) (Mowrer, 1960). En otras palabras, la presencia de un estímulo aversivo (depredador, choque eléctrico) produce una serie de respuestas autonómicas (taquicardia, sudoración, etc.) cuando el estímulo aversivo es asociado a otro estímulo "neutral" como un sonido o una situación en particular. Posteriormente la presencia de éste estímulo o la exposición a este contexto o situación particular producirá un estado en el sujeto donde aparecen respuestas semejantes a las presentadas originalmente. A este estado se le ha llamado ansiedad condicionada.

Estes y Skinner (1941) definieron la ansiedad «como un estado emocional que surge como respuesta a algún estímulo presente que, en el pasado, ha sido seguido por un estímulo perturbador». Para estos autores, la ansiedad tiene dos características: es un estado emocional parecido al miedo y el estímulo perturbador que es responsable de tal estado, no lo precede o lo acompaña, pero es anticipado en el futuro. Según este supuesto la ansiedad es un estado emocional que se presenta ante un estímulo que en el pasado fue asociado con algún estímulo perturbador, de tal forma que la ansiedad sería una respuesta condicionada. En el estudio típico en ratas privadas de comida y entrenadas a presionar la palanca para recibir comida como reforzador, se presentaba periódicamente un tono seguido de la presentación de un choque eléctrico. Esto tenía como consecuencia un comportamiento típico que consistía en la disminución de la tasa de respuestas acompañada de cambios en la respiración, frecuencia cardíaca, cambios en la actividad general, defecación y micción en la rata sometida a este procedimiento.

Con el uso de estos procedimientos se asume que el estado emocional de ansiedad en humanos es equivalente a la respuesta de miedo en animales, y que el miedo puede ser adquirido por condicionamiento por medio de la asociación de estímulos. Sin embargo, el hecho de que algunas fobias o respuestas emocionales puedan ser adquiridas por aprendizaje asociativo, no implica que esto sea así en todos los casos. Recientemente se ha propuesto que algunos miedos o fobias pueden ser adquiridos por medio de aprendizaje vicario, o por otro medio de transmisión de información (Rachman, 2002).

MODELOS ANIMALES

Con base en lo anterior, en psicología y neurociencias se han desarrollado varios modelos animales para tratar de explicar algunas psicopatologías. Los modelos en animales tienen varias ventajas: se tiene control sobre el ambiente en que están los sujetos y de la historia conductual, se pueden realizar una gran cantidad de manipulaciones experimentales que nos permitan evaluar la eficacia terapéutica de diferentes tratamientos, lo cual a su vez permite validar los modelos.

Los modelos animales en general deben de cumplir ciertos criterios:

1. Validez: El modelo debe basarse en alguna característica única o precipitante de la patología, por ejemplo el condicionamiento de miedo en la producción de conductas como la de ansiedad, o conductas de evitación.
2. Similitud conductual: El modelo animal debe de reproducir las mismas características conductuales mostradas en la psicopatología humana. Normalmente este es uno de los criterios que más se utiliza, aunque no en todos los casos se reproducen todos los componentes de la patología.
3. Similitudes bioquímicas. Se refiere al substrato neural en términos de las estructuras, farmacología y bioquímica relacionadas con la manifestación de la patología.
4. Valor predictivo terapéutico. Un modelo podría sugerir un nuevo tratamiento farmacológico (Ellison, 1979).
5. Debe haber especificidad de los criterios en función del problema que se está estudiando. Por ejemplo en el caso de la ansiedad implicaría que se presenten los mismos síntomas, mientras que en un modelo de adicción a drogas sería esencial que el modelo induzca dependencia física y tolerancia.

Existe una gran diversidad de modelos animales para el estudio de la ansiedad, los que se pueden agrupar en modelos etológicos (conducta espontánea) y modelos basados en los paradigmas de condicionamiento.

Los modelos de ansiedad en animales miden respuestas conductuales o fisiológicas ante estímulos estresantes o novedosos. Entre los diferentes modelos se incluyen aquellos donde se evalúa el miedo a situaciones novedosas cuando se expone a los sujetos a espacios abiertos, altos, o a luces brillantes.

Existe un tipo de modelos que se basan en las respuestas condicionadas, entre los que se incluyen entre otros los procedimientos de respuesta emocional condicionada, de conflicto, aversión condicionada al lugar, respuesta de sobresalto. El procedimiento de respuesta emocional condicionada o supresión condicionada descrito por Estes y Skinner (1941), aunque en sus inicios parecía ser un buen modelo de ansiedad, investigaciones subsecuentes mostraron que los cambios observados no eran específicos para los efectos de los ansiolíticos, además de que se encontraron resultados inconsistentes. Más recientemente se ha desarrollado un procedimiento derivado de este modelo, el modelo de sobresalto donde los sujetos son entrenados a asociar un estímulo que puede ser un sonido o una luz con un estímulo aversivo.

Uno de los primeros modelos de conflicto fue desarrollado por Geller y Seifter (1960) en el cual los sujetos son entrenados a presionar una palanca

para obtener comida y posteriormente al introducir el componente de conflicto se presenta un estímulo aversivo. Lo que resulta es que durante el periodo de conflicto disminuye la tasa de respuestas y ésta puede aumentar por la administración de benzodiazepinas. Sin embargo, una de las desventajas de este modelo es que implica periodos prolongados de entrenamiento. Una variación de este procedimiento es el desarrollado por Vogel (1971) donde a sujetos privados de agua, reciben un choque eléctrico cuando beben agua; la administración de ansiolíticos produce un el numero de choques que reciben los sujetos. Ambas pruebas parecen detectar la ansiedad generalizada.

Existen otros modelos basados en la conducta exploratoria de los sujetos (campo abierto, compartimento luz-oscuridad, interacción social, laberinto elevado en cruz,) lo cual les da cierta validez dado que se apoyan en la conducta incondicionada y espontánea de los sujetos. En estos modelos se evita la privación de agua y comida, así como la administración de choques eléctricos y no se requiere de periodos largos de entrenamiento. Por otro lado, su validez se ha visto reforzada por la efectividad que tiene la administración de drogas usualmente empleadas en el tratamiento de ansiedad en reducir las respuestas de ansiedad.

El modelo de transición luz-oscuridad se basa en la tendencia de los animales a evitar los espacios iluminados. En este procedimiento los sujetos son colocados en el lado iluminado de una cámara de dos compartimentos y se registra el número de transiciones entre los compartimentos iluminado y oscuro, así como la actividad total. La administración de benzodiazepinas aumentan el número de transiciones, lo que sugiere una reducción del número de evitaciones al compartimento iluminado, lo cual es considerado un índice del efecto ansiolítico (Crawley y Goodwin, 1980). En los últimos años se han hecho modificaciones aumentando un tercer compartimento y se ha encontrado que este procedimiento es sensible a los efectos de drogas ansiolíticas y ansiogénicas. Con este procedimiento se pueden detectar los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas y de los nuevos ansiolíticos no benzodiazepínicos. Sin embargo, los resultados que se obtienen varían en función de algunas variables como la intensidad de luz del compartimento iluminado, la cepa de ratas, la edad y el peso de los sujetos, lo cual ha producido inconsistencias en los resultados reportados en diferentes laboratorios (Bourin y Hascoët, 2003).

Uno de los modelos que se ha usado durante los últimos 25 años, es el modelo de interacción social, donde en pares de ratas (consideradas como una unidad) se mide el tiempo que pasan en interacción social por medio del registro de respuestas de olfateo, seguir al compañero, etc. Aumentos en la interacción social sin aumentos concomitantes de la actividad motora son interpretados como índice de efectos ansiolíticos, mientras que una disminución de la interacción social es interpretada como en efecto ansiogénico. En

este procedimiento se han manejado variables ambientales como la iluminación. En el procedimiento habitual se manejan cuatro condiciones de pruebas: 1) luz baja-ambiente familiar, 2) luz alta-ambiente familiar, 3) luz baja-ambiente no familiar, 4) luz alta-ambiente no familiar. La interacción social es mayor cuando los sujetos son probados con luz baja y ambiente familiar, y menor cuando son probados en la condición de prueba de luz alta y ambiente no familiar, situación que es más sensible al efecto de los ansiolíticos. Esta prueba es sensible al efecto de ansiolíticos con diferentes mecanismos de acción y se propone como un modelo de ansiedad generalizada (para una revisión ver File y Seth, 2003). Se ha visto que la línea base de estos índices puede ser influenciada por otras variables como el peso de los sujetos, la hora del día en que se realiza la prueba (ver Treit, 1985).

Existen ciertos problemas asociados al uso de los modelos que se basan en la actividad exploratoria. Se ha observado que dosis bajas de los ansiolíticos aumentan la actividad exploratoria, mientras las dosis altas la inhiben. La actividad motora puede cambiar ante situaciones novedosas, y este efecto es dependiente del tiempo, observándose inicialmente un incremento y posteriormente un decremento. Por otro lado, los efectos en sobre la actividad motora no son específicos para los ansiolíticos (Treit, 1985), parte de estos problemas se han solucionado con el uso de análisis adicionales de la conducta exploratoria, como en el caso del laberinto elevado en cruz.

El laberinto elevado en cruz, surgió a partir de las observaciones hechas en laberintos en Y con brazos abiertos y cerrados, donde las ratas tendían a evitar aquellos brazos que no tenían paredes (Montgomery, 1955). Posteriormente Handley y Mithani en 1984, propusieron el uso de un laberinto elevado X, con forma de X, que consistía de dos brazos abiertos, y dos brazos opuestos, con paredes y cerrados al final, que se mantenían elevados del piso. Este laberinto fue validado en ratas (Pellow, Chopin, File y Briley, 1985) y ratones (Lister, 1987) y actualmente se le conoce como laberinto elevado en cruz. Este modelo se basa en el miedo incondicionado que tienen los roedores a los espacios abiertos. Es una prueba que tiene varias ventajas por que es económico, no requiere de entrenamiento, requiere de poco tiempo (usualmente cinco minutos); se basa en la actividad exploratoria y se miden diferentes parámetros como el número de entradas en los brazos abiertos y cerrados, tiempo que permanecen en los brazos abiertos y cerrados, número total de entradas, que son índices de diferentes componentes como ansiedad, y actividad motora, etc. Actualmente este procedimiento es el más empleado para evaluar ansiedad aunque no es lo suficientemente sensible a los efectos de los ansiolíticos no benzodiazepínicos (Rodgers y Cole, 1994). Recientemente se han agregado otros parámetros etológicos que aumentan la sensibilidad a los efectos de ansiolíticos serotoninérgicos (Cruz, Frei y Graeff, 1994) y que permiten un análisis más detallado de la conducta. En una revisión

sobre la validez de este modelo se señala que la sensibilidad del mismo para detectar los efectos ansiolíticos de compuestos serotoninérgicos depende de la cepa de ratas; de las variables asociadas con la situación previa de la prueba en el laberinto, como la manipulación o no de los sujetos experimentales; o de las condiciones de prueba como mayor iluminación lo cual aumenta la sensibilidad al efecto ansiolítico (Hogg, 1996).

Este modelo se ha considerado como una herramienta para el estudio de la ansiedad generalizada. Reportes recientes demuestran que cuando los sujetos son expuestos por una segunda ocasión al laberinto elevado en cruz, el efecto ansiolítico de las benzodiazepinas no se manifiesta, a este fenómeno se le ha denominado "tolerancia de un ensayo" y se ha propuesto que el tipo de respuesta medida el segundo día es diferente a la medida el primer día (Cruz-Morales, Santos y Brandão, 2002). Se ha propuesto que en estas condiciones, el primer día se mide una respuesta incondicionada y el segundo día se mide una respuesta diferente resultado del aprendizaje y equivalente a la fobia (File y Zangrossi, 1993).

En los últimos años se desarrolló un modelo de laberinto elevado en T (LT), derivado del laberinto elevado en cruz, que permite evaluar en el mismo procedimiento las respuestas de ansiedad y memoria (Graeff, Viana y Tomaz, 1993). El entrenamiento en el LT consiste de dos sesiones y es un procedimiento equivalente al de evitación inhibitoria. El LT posee dos brazos abiertos y uno cerrado. El primer día, en el entrenamiento de evitación se introduce al sujeto en el brazo cerrado y se mide la latencia de permanencia en dicho brazo (línea base) y se administran dos ensayos subsecuentes (evitación 1 y 2); en el entrenamiento de escape, se coloca al sujeto en el extremo de uno de los brazos abiertos y se registra la latencia de entrada al brazo cerrado. La sesión de prueba o retención realizada 24 hr después, consiste en un ensayo de evitación y escape, respectivamente. De acuerdo con estos autores la administración de diazepam produjo amnesia anterógrada con una dosis que produjo ansiedad, mientras que la latencia de escape no se modificó en el primer ensayo pero si en el segundo donde hubo una disminución de la latencia de entrada al brazo cerrado, sugiriendo una buena retención. La respuesta de evitación inhibitoria condicionada se relaciona con la ansiedad generalizada, mientras que la respuesta incondicionada de escape se relaciona con el desorden de pánico (Graeff y cols., 1993).

Los efectos del diazepam sobre amnesia anterógrada en el laberinto en T, son equivalentes a los que se han obtenido en el procedimiento de evitación inhibitoria, donde la administración antes del entrenamiento de diazepam (2 y 5 mg/kg, ip) produce déficits en la adquisición, lo que se refleja en la presencia de amnesia anterógrada cuando la ejecución es evaluada 24 hr después (Gómez-Romero, Reyes, Arriaga, y Cruz-Morales, en prensa) y los obtenidos en el laberinto en T (Cruz-Morales, Gómez-Romero, y González, 2002;

Echeverry, Haseböhrl, Huston y Tomaz, 2001). En el caso de escape se han reportado efectos diferentes, la administración de diazepam aumenta la latencia del escape en el laberinto en T en el primer ensayo, lo que sugiere un efecto ansiolítico (Cruz-Morales, y cols., 2002; Echeverry y cols., 2001).

El uso de estos modelos ha permitido identificar los sustratos neurales de la ansiedad, por medio de la administración de los diferentes ansiolíticos tanto sistémica como intracerebralmente. Así se han podido identificar diferentes estructuras que participan en la manifestación de la ansiedad como el núcleo del rafé, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, el septum, el hipocampo y la amígdala. Por otro lado, también se ha demostrado la participación de diferentes neurotransmisores como el GABA, la serotonina y la colecistoquinina (ver Menard y Treit, 1999). Clínicamente se ha observado que los diferentes tipos de ansiedad son tratados eficazmente con diferentes tratamientos farmacológicos. Por ejemplo los casos de ansiedad generalizada son tratados eficazmente con benzodiazepinas, inhibidores de la monoamino oxidasa; las fobias responden a tratamientos con benzodiazepinas, inhibidores de la recaptura de la serotonina, agonistas de serotonina como la buspirona y con algunos antidepresivos tricíclicos.

Todo lo anterior ha posibilitado identificar que los diferentes tipos de ansiedad pueden tener un sustrato neural diferente. Sin embargo, un problema asociado al uso de los diferentes modelos experimentales en animales es que no es claro que tipo de ansiedad se está reproduciendo con cada modelo en particular. En los últimos años se ha tratado de identificar los tipos de ansiedad que reproducen los diferentes modelos. Entre los modelos relacionados con producción de la ansiedad generalizada se encuentran el de transición luz-oscuridad, evitación en el laberinto elevado en T, mientras que la respuesta de escape está relacionada con la inducción de pánico (Graeff y Zangrossi, en prensa).

El empleo de estos modelos ha sido muy útil para el entendimiento de los mecanismos cerebrales que subyacen a la ansiedad, para el desarrollo de nuevos compuestos. Sin embargo es necesario realizar más investigación que permita identificar precisamente los diferentes tipos de ansiedad inducidos por cada modelo y la identificación de la participación de componentes genéticos.

REFERENCIAS

- American Psychiatric Association (1995) *Diagnostic and statistical manual of psychiatric disorders* (DSM-IV). APA Press, Washington, D. C.
- Bouton, M. E., Mineka, S., and Barlow, D. H. (2001) A modern learning theory on the etiology of panic disorder. *Psychological Review*, 108 (1), 4-32.

- Bourin, M. and Hascoët, M. (2003) The mouse light/dark box test. *European Journal of Pharmacology*, 463, 55-65.
- Clement, Y. and Chapouthier, G. (1998) Biological basis of anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22, 623-633.
- Crawley, J. N. and Goodwin, F. K. (1980) Preliminary report of a simple animal model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 13, 167-170.
- Cruz, A. P. M., Frei, F. and Graeff, F. G. (1994) Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 13, 167-170.
- Cruz-Morales, S. E., Santos, N. R. and Brandão, M. L. (2002) One-trial tolerance to midazolam is due to enhancement of fear and reduction of anxiolytic-sensitive behaviors in the elevated plus-maze in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 72, 973-978.
- Cruz-Morales, S. E., Gómez-Romero, J. G., and González, M. R. A separation of anxiolytic and amnesic effects in the elevated T-maze. Society for Neuroscience 32nd. Annual Meeting, Orlando, FL., E.U.A, 2-7 Noviembre, 2002.
- Darwin, C. (1984) *La expresión de las emociones en los animales y en el hombre*. Madrid: Alianza.
- Daugé, V. and Léna, I. (1998) CCK in anxiety and cognitive processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22 (6), 815-825.
- Echeverry, M. B., Haseböhrl, R. U., Huston, J. P. and Tomaz, C. (2001) Comparison of neurokinin SP with diazepam in effects of memory and fear parameters in the elevated T-maze free exploration paradigm. *Peptides* 22, 1031-1036.
- Ellison, G. D. (1979) Animal models of psychopathology: Studies in naturalistic colony environments: En J. D. Keehn (Ed.). *Psychopathology in Animals*. (81-101). Nueva York, N. Y.: Academic Press.
- Estes, W. K. and Skinner, B. F. (1941) Some quantitative properties of anxiety. *Journal of Experimental Psychology*, 29, 390-400.
- File, S. E. and Zangrossi, H. Jr. (1993) "One trial tolerance" to the anxiolytic actions of benzodiazepines in the elevated plus-maze, or the development of a phobic state) *Psychopharmacology (Berlin)* 110, 240-244.
- File, S. E. and Seth, P. (2003) A review of 25 years of the social interaction test. *European Journal of Pharmacology*, 463, 35-53.
- Geller, I., and Seifter, J. (1960) The effects of meprobamate, barbiturates, D-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat. *Psychopharmacologia*, 1, 482-492.
- Goddard, A. W. and Charney, D. S. (1997) Panic disorder, psychobiology. En: Andelman, G., Smith, B. H. (Eds.) *Encyclopedia of Neuroscience*. Elsevier Science.

- Gómez-Romero, J. G., Reyes, G., Arriaga, P. J. C. y Cruz-Morales, S. E. (en prensa) Efectos de drogas ansiolíticas sobre la adquisición de una tarea de evitación pasiva. En: *Perspectivas de la Psicología Experimental en México II*. Arriaga Ramírez, P., Hernández-Pozo, R., y López Rodríguez, F. (Eds.). FES-Iztacala, UNAM.
- Graeff, F. G., Guimarães, F. S., De Andrade, T. G. C. S., and Deakin, F. W. (1996) Role of 5-HT in stress, anxiety and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54 (1), 129-141.
- Graeff, F. G., Viana, M. B. and Tomaz, C. (1993) The elevated T maze, a new experimental model of anxiety and memory: Effects of diazepam. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 26, 67-70.
- Graeff, F. G. and Zangrossi, H. Jr. (en prensa) Animal models of anxiety disorders.
- Handley, S. L. and Mithani, S. (1984) Effects of alpha-adrenoreceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of «fear» motivated behavior. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 327, 1-5.
- Hogg, S. (1996) A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54, 1, 21-30.
- Lister, R. G. (1987) The use of plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*, 92, 180-185.
- Menard, J. and Treit, D. (1999) Effects of centrally administered anxiolytic compounds in animal models of anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 591-613.
- Montgomery, K. C. (1955) The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 48, 254-260.
- Mowrer, O. H. (1960) *Learning Theory and Behavior*. Nueva York: John Wiley and Sons, Inc.
- Nutt, D. J. and Malizia, A. L. (2001) New insights into the role of the GABA_A-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *British Journal of Psychiatry*, 179, 390-396.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., and Briley, M. (1985) Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in rats. *Journal of Neuroscience Methods*, 14, 149-167.
- Rachman, S. (2002) Fears born and bred: Non associative fear acquisition? *Behaviour Research and Therapy*, 40, 121-126.
- Rodgers, R. J. and Cole, J. C. (1994) The elevated plus-maze: Pharmacology, methodology and ethology. En: Cooper, S. J. and Endrie, C. A. (Eds.), *Ethology and Psychopharmacology*. John Wiley and Sons, pp 9-44.
- Treit, D. (1985) Animal models for the study of anti-anxiety agents: a review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 9, 203-222.
-

- Vogel, J. R., Beer, B. and Clody, D. E. (1971) A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents. *Psychopharmacologia*, 21, 1-7.
- Watson, J. B. and Rayner, R. (1920) Conditioned emotional reaction. *Journal of Experimental Psychology*, 3, 1-4.