



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA**

**ANSIEDAD EN RATAS WISTAR, ASOCIADA A LA
CALIDAD DE LA DIETA (HIPOCALÓRICA E
HIPERCALÓRICA): ESTUDIO DE REVISIÓN.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

PRESENTA:

CARLOS ARTURO CORNEJO ACEVEDO

ASESORES:

Dra. Verónica Graullera Rivera

Dra. Ruth Bustamante García

MVZ. Atonatiu Edmundo Gómez Martínez



Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

Quiero agradecer a mi familia que me han apoyado en todo momento. A mis padres que siempre han estado ahí, en los buenos y malos momentos, quienes siempre han confiado en mí. A mis hermanos que me motivan para seguir adelante y siempre me han apoyado, se que siempre estarán a mi lado, asi como yo siempre estare con ustedes.

A la doctora Ruth y al doctor Atonatiu, por brindarme su amistad y confianza, también por compartir conmigo todos sus consejos y experiencias.

A mi querida amiga Laura, que siempre estuvo al pendiente de mí y me ha apoyado de manera incondicional.

A mis queridos amigos de toda la vida, por su amistad y su gran apoyo a lo largo de este camino, siempre han estado conmigo en cada momento, los quiero a todos.

ÍNDICE.

| | |
|---|-----------|
| RESUMEN. | 1 |
| INTRODUCCIÓN. | 2 |
| OBJETIVO. | 3 |
| REVISIÓN SISTEMÁTICA. | 3 |
| 1. LA RATA COMO ANIMAL DE LABORATORIO Y MODELO DE EXPERIMENTACIÓN. | 4 |
| 1.1. BIOÉTICA EN EL USO EXPERIMENTAL DE ANIMALES DE LABORATORIO. | 5 |
| 1.2. ETOLOGÍA Y BIENESTAR ANIMAL EN RATAS. | 6 |
| 1.3. SIGNOS DE MALESTAR EN RATAS. | 8 |
| 1.4. REGULACIÓN Y NORMATIVIDAD EN EL USO DE ANIMALES DE LABORATORIO. | 9 |
| 2. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: ESTRÉS Y ANSIEDAD. | 10 |
| 2.1. ESTRÉS Y ANSIEDAD. | 13 |
| 2.2. FISIOLÓGÍA DEL ESTRÉS. | 15 |
| 2.3. SÍNDROME GENERAL DE ADAPTACIÓN (SGA). | 17 |
| 2.4. FISIOLÓGÍA DE LA ANSIEDAD. | 18 |
| 2.5. ANSIEDAD ADAPTATIVA Y PATOLÓGICA. | 22 |
| 2.6. TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (TAG). | 23 |
| 3. NUTRICIÓN EN ANIMALES DE LABORATORIO. | 25 |
| 3.1. DIETA HIPERCALÓRICA E HIPOCALÓRICA. | 25 |
| 3.2. INFLUENCIA DE LA DIETA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. | 26 |
| 4. MÉTODOS PARA EVALUAR LA ANSIEDAD EN RATAS. | 29 |
| 4.1. ENTERRAMIENTO DE ESFERAS. | 30 |
| 4.2. MONITOREO DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTRIZ (TEST DE CAMPO ABIERTO). | 31 |
| 4.3. MODELO LUZ-OSCURIDAD (WHITE-BLACK). | 32 |
| 4.4. PRUEBA DE ESFUERZO EN CUERDA TIRANTE. | 33 |
| 5. CONCLUSIONES. | 34 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA. | 35 |

RESUMEN.

CORNEJO ACEVEDO CARLOS ARTURO. Ansiedad en ratas Wistar, asociada a la calidad de la dieta (hipocalórica e hipercalórica): Estudio de revisión (bajo la dirección de MVZ. Verónica Graullera Rivera, MVZ Atonatiu Edmundo Gómez Martínez, Dra. Ruth Bustamante García).

En este trabajo se realizó una investigación bibliográfica basada en los trabajos científicos que contienen información sobre los cambios en la conducta ansiogénica y ansiolítica, fisiológicos y de crecimiento en ratas Wistar, asociados con la ingesta de diferentes tipos de dietas; una con aporte de energía alto (hipercalórica) y otra con aporte bajo (hipocalórica).

El consumo de energía en la dieta está asociado directamente con las actividades que realiza un individuo durante el día, por lo tanto, si existe un exceso o un déficit en el consumo de calorías, se producirán cambios en la conducta.

Existen diversos métodos para determinar si un individuo presenta ansiedad, ya sea determinando los niveles de cortisol y/o corticosterona en sangre; y los que evalúan la conducta. En este trabajo sólo se consideraron los trabajos científicos en los que se evalúa la conducta, que incluyen los métodos de estudios basados en el estudio del comportamiento ansioso a través de los modelos de enterramiento de esferas, monitoreo de la actividad espontánea o actividad locomotriz, prueba de esfuerzo en cuerda tirante y modelo luz-oscuridad. Se concluye que las dietas hipercalóricas tienden a reducir la ansiedad en ratas Wistar, en tanto que las dietas hipocalóricas en general tienden a incrementarla.

INTRODUCCIÓN.

Los ancestros de la rata (*Rattus*), provienen de Asia central, se cree que llegó a Europa en el siglo XII y para el siglo XVIII ya estaba en todo el continente. Posteriormente se le denominó como rata noruega (*Rattus norvegicus*), porque se creía que provenía de ese país. Esta rata (*Rattus norvegicus*), fue la primera especie domesticada con propósitos científicos, para la investigación y experimentación. Los primeros informes provienen de Francia (Philpeaux 1856) e Inglaterra (Savory 1863). En el siglo XIX, ya se utilizaba en estudios de fisiología, anatomía y nutrición (Lynn, 2015).

Taxonómicamente, la *Rattus norvegicus* pertenece al género *Rattus*, al orden *Rodentia* y a la familia *Muridae*, así mismo *Rattus norvegicus* tiene cinco subespecies. Genéticamente, el cariotipo normal de la rata noruega es de 21 pares de cromosomas ($2n=42$) y la rata negra tiene 19 pares ($2n=38$), entre estas especies no se pueden hibridar (Rodríguez, 2019).

En 1906, Henry H. Donaldson realizó los primeros intentos para crear líneas genéticas de laboratorio, en el Wistar Institute, Philadelphia en Estados Unidos; a las ratas provenientes de este instituto se les conoció como ratas Wistar, esto le valió el reconocimiento y se le denominó como el padre de la rata de laboratorio.

La rata es uno de los modelos animales más utilizados para estudios en las áreas de fisiología, inmunología, toxicología y nutrición, así como, en enfermedades que padecen los seres humanos como la diabetes, hipertensión, obesidad y desórdenes del comportamiento causados por el estrés y ansiedad (Lowry, 2005; Rodríguez, 2019).

La ansiedad es una respuesta que ayuda a mejorar el rendimiento del organismo y es ventajosa para el desarrollo del aprendizaje, este estado tiene como objetivo anticiparse a situaciones que se perciben como una amenaza, es un sentimiento desagradable que promueve la vigilancia y que se encuentra asociado al estrés, implica sensaciones físicas y mentales ante situaciones de tensión generalizada y amenazas, donde el individuo se ve obligado a priorizar la evaluación de riesgos con la finalidad de sobreponerse ante un desafío. (Salvador, 2012; Rodríguez, 2008; Landgraf, 2002).

La relación entre la nutrición y la ansiedad tiene un impacto tanto independiente como interactivo en la salud, debido a que la deficiencia de ciertos nutrientes en la dieta está asociado con el comportamiento y las actividades que realiza un individuo. Se ha demostrado

que la ingesta baja de ácidos grasos como el omega 3 y algunos minerales como el manganeso, el cobre o el zinc se ha relacionado con mayores niveles de ansiedad, por lo tanto, si se realizan modificaciones en la dieta, esto repercute no solo en el estado nutricional, sino también en el comportamiento. Esto enfatiza la importancia de la dieta durante la vida y su interacción con la salud mental (Ramón, 2019; Murphy. 2013).

OBJETIVO.

El propósito de este estudio es recopilar información de trabajos científicos en los que se relacionan los cambios en la conducta ansiogénica y ansiolítica, fisiológicos y de crecimiento en ratas Wistar, asociados a la ingesta de diferentes tipos de dieta, una con aporte de energía alto (hipercalórica) y otra con aporte bajo (hipocalórica), en los que se han utilizado modelos que evalúan el comportamiento, tales como el modelo de luz-oscuridad, enterramiento de esfera, monitoreo de la actividad locomotriz y cuerda tirante.

REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Comprende la revisión de la literatura y desglose de los aspectos bajo los cuales se organizará la información seleccionada sobre el tema de ansiedad en ratas y la correlación que tiene con el consumo de alimento, a partir de recursos bibliográficos como son tesis, artículos científicos, memorias de congresos, libros, revistas científicas, medios electrónicos: Dirección General de Bibliotecas (DGB UNAM), Chemedica, HighBeam Reseach, Redalyc, RefSeek, Scielo, ERIC, entre otros con el fin de recabar la mayor cantidad de información disponible con respecto a los temas de: animales de laboratorio, estrés, ansiedad, fisiología, nutrición, alimentación, etología, bienestar animal y normatividad en el uso de animales para la experimentación; que comprende del periodo 2000-2022.

1. LA RATA COMO ANIMAL DE LABORATORIO Y MODELO DE EXPERIMENTACIÓN.

Un animal de laboratorio es cualquier especie animal utilizada en experimentación con fines científicos; desempeñando un papel importante dentro de la investigación y la docencia. Los ratones y ratas son utilizados como modelo de estudio para conocer las causas y evolución de diversas enfermedades, así como su diagnóstico y tratamiento (Bustamante, 2010; Góngora, 2010; Hernández, 2006).

En el 2011, la Comisión Europea determinó que las ratas son el segundo modelo animal de laboratorio más utilizado, después de los ratones; en ellas se realizan estudios para las áreas de fisiología, inmunología, toxicología y nutrición; en enfermedades como la diabetes, hipertensión, obesidad, desórdenes de la conducta y el comportamiento causado por el estrés y la ansiedad, de igual forma, en la industria farmacéutica para el desarrollo de nuevos productos y la evaluación de la respuesta biológica ante estos (Rodríguez, 2019; Reinholz, 2019).

Las ventajas de utilizar ratas como modelo de estudio son: que requieren poco espacio, fácil manejo, el ciclo biológico y reproductivo es corto, permitiendo una mayor disponibilidad de animales de manera constante; esto las convierte en un modelo ideal para la investigación. Por otro lado, las ratas se adaptan muy bien al confinamiento y al igual que otros roedores tienen hábitos nocturnos, son animales poco agresivos, fáciles de manipular; como animales sociales, marcan jerarquías, se comunican e interactúan, son curiosas, tranquilas, inteligentes y se adaptan a diversos entornos y situaciones (Romero, 2016).

Los animales que se utilizarán en la investigación, deben tener un estricto control reproductivo, nutricional y ambiental, con el fin de disminuir variaciones en las características biológicas y genéticas, así mismo, reducir sesgos en los estudios por factores externos o desconocidos; de esta manera, se obtendrán resultados similares si se repite la investigación bajo las mismas condiciones (repetibilidad), o en caso de que cambie alguna de las características, incluyendo el investigador (reproducibilidad).

1.1. BIOÉTICA EN EL USO EXPERIMENTAL DE ANIMALES DE LABORATORIO.

Ética del latín *ethos*: costumbre, es la rama de la filosofía que se dedica a la reflexión crítica y racional de los principios que guían nuestras decisiones y comportamientos, buscando los fundamentos de los juicios morales y la voluntad de actuar de manera correcta. El término bioética proviene del vocablo bios: vida y *ethiké*: costumbre, es decir, el estudio sistemático de la conducta en el área de las ciencias de la salud y la vida (García, 2009; Martin, 2016).

Se debe entender que los animales destinados para la investigación “no sólo tienen un valor instrumental, sino un valor en sí mismos”, es decir no son simple “material biológico”, sino seres vivientes y sintientes, por lo que nos debemos referir a ellos como “sujetos experimentales o sujetos de estudio” (Vanda, 2012).

La investigación con animales de laboratorio requiere una población grande de individuos, para proporcionar un análisis estadístico más preciso, sin embargo, esto requiere una alta demanda de animales para la investigación, por lo que se deben considerar nuevas alternativas para disminuir este número.

Actualmente, dentro de la investigación se busca optimizar el uso de animales de laboratorio de manera responsable, utilizando el principio de las tres erres (3R's), de Russel y Burch (Cortina, 2016; CICUAL, 2017; Mrad, 2006):

- **Reducción:** disminuir el número de animales que serán utilizados en los proyectos de investigación y que permitan obtener resultados estadísticamente significativos.
- **Refinamiento:** depurar los procedimientos y técnicas que debe realizar el operador, al mismo tiempo disminuir el dolor, sufrimiento, angustia y estrés de los animales.
- **Reemplazo:** considerar otras alternativas para sustituir el uso de animales de laboratorio, tales como: métodos *in vitro*, cultivos celulares, modelos matemáticos, entre otros.

1.2. ETOLOGÍA Y BIENESTAR ANIMAL EN RATAS.

La palabra etología proviene del griego *Ethos*: costumbre y *logos*: estudio, por los que la etología se define como el estudio científico de la conducta de los animales con relación a su medio ambiente y considera que la conducta está influenciada por factores genéticos, anatómicos, fisiológicos y de comportamiento. Los principios de la etología ayudan a deducir si un animal se encuentra en un estado de bienestar animal o no (Galindo, 2004).

La Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE, 2013), define el bienestar animal como: *“Estado dinámico de un individuo en relación con los mecanismos biológicos que utiliza para adaptarse positivamente y exitosamente ante los cambios del ambiente, involucrando salud, confort y el estado emocional del mismo”*. Por consiguiente, el bienestar animal se interpreta como el estado de salud físico y mental donde el animal está en armonía con el medio ambiente.

El término de salud mental se define como *“un estado de equilibrio mental y emocional caracterizado por la ausencia de trastornos mentales o por un ajuste adecuado en especial en lo que refiere a sentirse confortable y capaz de enfrentarse a las exigencias de la vida”*, además enfatiza la importancia de que la salud mental y física son solamente una parte del concepto de bienestar ya que también interviene el medio ambiente; el conjunto de estos factores tiene una relación directa en la calidad de vida (Aluja, 2011).

Los primeros intentos de la definición de bienestar se basaron en la descripción de los factores causantes de las enfermedades, posteriormente se incluyó la salud mental y la convivencia armoniosa del animal con el medio circundante; por lo que el bienestar animal requiere de la integridad física y la ausencia de cualquier angustia mental. (Reinholz, 2019).

El bienestar animal no solo es un asunto que se fundamente en normas, sino que incorpora principios universales que hacen alusión a los derechos de todos los animales. A finales de la década de los 70's, el Consejo de Bienestar de Granja del Reino Unido (FAWC) emitió las “cinco libertades”, que posteriormente se convertirían en la verificación principal para el personal científico y no científico que haga uso de los animales (Reinholz, 2019). Actualmente la OIE los incluye y se describen como:

- **Libres de hambre, sed y desnutrición:** deben contar siempre con agua y alimento de buena calidad, a libre acceso y que cubra sus requerimientos nutricionales.

- **Libres de temor y angustia:** proporcionar condiciones que eviten el sufrimiento mental.
- **Libres de dolor, lesión y enfermedad:** implementación de medidas de seguridad, medicina preventiva y tratamiento contra enfermedades.
- **Libres de incomodidad:** deben contar con un área confortable y que le proporcione refugio ante las condiciones medioambientales.
- **Libres de expresar su comportamiento natural:** proveer el medio y las condiciones etológicas que les proporcionen bienestar animal.

Estas libertades deben aplicarse a cualquier animal que esté bajo el cuidado del ser humano, sin embargo, no son suficientes para determinar si están en un estado de bienestar, es por ello que se necesita contemplar los indicadores de bienestar que se pueden determinar a partir del individuo (Aluja, 2011, Cortina, 2016; Arvizu, 2016; Rodríguez, 2019):

- **Salud:** se verá reflejado en el estado inmunológico, condición corporal, ausencia de lesiones, dolor y/o enfermedad.
- **Fisiológico:** niveles de hormonas relacionadas con el estrés y ansiedad (cortisol y corticosterona), temperatura corporal, frecuencia cardíaca y respiratoria.
- **Conductual:** son una serie de comportamientos innatos y propios de la especie cuando está en un estado de confort o en situaciones de aversión.

Una vez establecidos los puntos anteriores, es indispensable conocer la conducta de un individuo sano y bajo condiciones de bienestar para poder determinar los posibles cambios en el comportamiento ocasionados por el estrés y ansiedad (Arvizu, 2016; Martín, 2016; Vanda, 2012). Los comportamientos más comunes en ratas se clasifican en:

- **Mantenimiento:** comer, beber y acicalamiento.
- **Social:** establecer jerarquías, acicalar a otras ratas, olerse entre ellas, dormir en grupo y el comportamiento sexual.
- **Conducta exploratoria:** desplazarse, olfatear, masticar y cavar.

Dicho lo anterior, se puede concluir que entre una mayor cantidad de estos factores se cumplan, mejor será el estado de bienestar animal y por consiguiente repercutirá de manera positiva a la calidad de vida.

1.3. SIGNOS DE MALESTAR EN RATAS.

El dolor es un síntoma desagradable que se describe como molestia por causa interior o exterior, puede ser de intensidad variable, localizado o difuso; es considerada como signo de alarma fisiológico que desencadena una serie de mecanismos con el objetivo de evitar, limitar o identificar daños en el organismo. En los animales, la identificación y la evaluación del dolor requiere de la observación del individuo estudiado, ya que se presenta con una disminución del consumo de alimento y agua, pérdida de peso, disminución en su acicalamiento y aloacicalamiento, presentan posturas anormales, aislamiento, hocico abierto, patrón abdominal, incluso automutilación (Ibarra, 2006).

Cuando las ratas presentan estrés, malestar o dolor, comienzan a presentar cambios en el comportamiento y su apariencia, por lo que es indispensable identificar los signos descritos en la siguiente tabla:

Tabla 1. Cambios de comportamiento general, apariencia y signos fisiológicos en ratas a consecuencia de estrés, malestar o dolor (Rodriguez, 2019; CONICYT, 2009).

| Comportamiento general | Apariencia | Sx fisiológicos |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Reduce la actividad ● Disminuye el apetito ● Reduce el consumo de agua y alimento ● “Guarda” las extremidades ● Automutilación ● Aumenta la agresividad ● Incrementan las vocalizaciones ● Aversión a la manipulación ● Se aísla del grupo | <ul style="list-style-type: none"> ● Falta de acicalamiento ● Pilo erección ● Abdomen hundido ● Postura encorvada ● Secreción nasal de porfirinas ● Párpados parcialmente cerrados ● Pupilas dilatadas ● Animal en decúbito lateral | <ul style="list-style-type: none"> ● Alteraciones del sueño ● Hipotermia ● Respiración superficial y rápida, puede emitir algún sonido durante la espiración |

Un signo asociado como consecuencia del estrés agudo, dolor o enfermedad en ratas y que no necesariamente se considera patológico, es la cromodaciorrea; que se genera cuando la glándula de Harder produce una secreción de color rojo (porfirinas), que tiñe las lágrimas manchando alrededor del ojo y puede llegar hasta la nariz (Wolfensohn, 2013).

Otro signo asociado, son las estereotipias que se describen como acciones repetitivas que son fijadas en forma y orientación sin ninguna función aparente. Estas acciones son altamente expresadas cuando el animal se encuentra en condiciones inadecuadas, por lo que se considera que tienen la función de afrontar el estrés. (Reinholz, 2019) Los comportamientos más comunes cuando un animal presenta estereotipias son: caminar en círculos, movimientos de la cabeza (de lado a lado), crianza reducida y movimientos motores como si se aseara (acicalamiento excesivo), (Radford, 2017).

1.4. REGULACIÓN Y NORMATIVIDAD EN EL USO DE ANIMALES DE LABORATORIO.

En México, el uso y manejo ético de animales de laboratorio está regulado por la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, vigente desde el 6 de diciembre de 1999, en el Diario Oficial de la Federación, que habla sobre las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio; esta norma es de observancia obligatoria en todo el territorio nacional.

En la Constitución de la Ciudad de México, están vigentes el artículo 13 que hace referencia a la protección y trato digno a los animales, también existe la Ley de Protección a los Animales, Capítulo VII, Artículo 47, los experimentos que requieran animales, se deberán realizar apegados a las Normas Oficiales Mexicanas y tendrán que estar debidamente justificados ante los comités institucionales de bioética.

El Plan Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (PICUAL), se encarga de definir las líneas de autoridad, responsabilidades y cumplimiento de las leyes vigentes en el país. Así como la implementación de procedimientos de evaluación, cuidados médicos veterinarios, prácticas de crianza animal y mantenimiento de las instalaciones que alojan a los animales.

El responsable de avalar y vigilar los programas y protocolos para el uso adecuado y manejo ético de los animales de laboratorio para la docencia, investigación y experimentación científica es el Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL).

Estos no son organismos dedicados a la protección de los animales de laboratorio, sino que aceptan la utilización de estos para el beneficio de los seres humanos, siempre y cuando su uso esté debidamente justificado, es decir, vigilan el uso de animales y determinan qué procedimientos son aceptables o no, incluso si produce daño a los animales, aceptando que sus vidas tienen un valor (Vanda, 2012).

2. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: ESTRÉS Y ANSIEDAD.

La neurobiología plantea que existe una anatomía de las emociones, con regiones en el cerebro que modulan la respuesta emocional y cognitiva a través de neurotransmisores y que se relacionan con la respuesta de la ansiedad. Las principales estructuras involucradas en este proceso son el hipotálamo, la amígdala y la sustancia gris periacueductal (SGP), que constituyen el principal sustrato neural para la integración y respuesta orientada a los estados de aversión en el cerebro (Morris, 2020; Gómez, 2007).

El sistema límbico constituye un circuito neuronal que regula el comportamiento emocional y los impulsos motivacionales, particularmente los relacionados con la supervivencia como la ansiedad, miedo, hambre, conducta sexual y el afecto; también en funciones cerebrales como el aprendizaje y la memoria. Las estructuras que componen al sistema límbico son: el **lóbulo límbico** constituido por el giro subcalloso, giro cingulado y giro parahipocampal; **la formación del hipocampo** constituida por la circunvolución dentada, hipocampo y subiculum; y los **núcleos anexos** conformado por la amígdala, los núcleos anteriores del tálamo, hipotálamo, fórnix, núcleo septal y los cuerpos mamilares (Cedillo, 2017; Camargo, 2010). Entre las estructuras involucrados en la ansiedad se encuentran:

Amígdala: es el principal núcleo de control de las emociones, se localiza en el lóbulo temporal, regula la respuesta de alarma, ansiedad y miedo. La amígdala funciona como un centro regulador, donde se evalúa la información interoceptiva y exteroceptiva, dando lugar a respuestas viscerales y conductuales. Su función está mediada por receptores

noradrenérgicos, benzodiazepinas y serotonina (5HT-1A), (Lamprea, 2002). Las principales funciones que realiza la amígdala se encuentran:

- Recepción de la información del entorno.
- Participa en el control de la sensación de saciedad durante la ingesta.
- Integración de las emociones y las respuestas autónomas.
- Gestión del miedo y reacción lucha-huida.
- Aprendizaje asociativo y condicionado.
- Regulación de la conducta sexual.
- Está vinculada a la agresividad.
- Participa en la memoria.

Locus Coeruleus (LC): también conocido como locus cerúleo, es una estructura que se localiza en el tallo cerebral y conforma una parte del sistema reticular, se caracteriza por tener gránulos de melanina dentro de las neuronas, los cuales le otorgan una coloración azul; el LC está compuesto principalmente por neuronas noradrenérgicas que se proyectan hacia la corteza cerebral, amígdala, hipocampo, hipotálamo, corteza y médula espinal; entre sus funciones está la respuesta fisiológica ante el estrés, ansiedad y miedo; participa en ciertas funciones de la memoria, el ritmo circadiano (ciclo vigilia-sueño), y proporciona la principal fuente de noradrenalina (NA) al cerebro, cerebelo y médula espinal (Morris, 2020; Court, 1997; Aston, 1991; Foote, 1991).

Durante un cuadro de estrés, la activación del LC libera NA, que influye en la actividad motora y sensorial con respuestas conductuales que requieren un estado de alerta e interacción con estímulos ambientales. El SNS es el encargado de desencadenar esta respuesta con la finalidad de preparar al individuo para luchar o huir ante situaciones adversas (Foote, 1991). El efecto activador está regulado por el factor liberador de corticotropina (CRH), acetilcolina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la sustancia P, mientras que el efecto inhibitorio se regula por los receptores GABA, serotoninérgicos y benzodiazepínicos (Cedillo, 2017).

Tálamo: Es una estructura localizada en el diencefalo, es el encargado de procesar, integrar y enviar información motora, sensitiva y límbica. Está compuesto por diversos núcleos: reticular (activa al SN), intralaminares, geniculado lateral (visual), geniculado medial

(auditiva), ventral posterior (somatosensorial) (Cedillo, 2017; Gómez, 2002). Entre las implicaciones funcionales del tálamo se encuentran:

- Constituye el centro de relevo, filtrado e integración de todas las vías sensoriales a excepción de la olfativa.
- Se conecta con el sistema límbico por lo que forma parte de los circuitos que participan en las emociones y la conducta.
- Integra la información proveniente de las vísceras con los estados emocionales y el pensamiento.
- Participa en mantener los ciclos de sueño-vigilia (alerta) y el grado de conciencia.
- Interviene en las funciones motoras corticales.
- Implicado en la memoria anterógrada, esto es, la formación de nuevos recuerdos.
- Modula funciones ejecutivas, como la atención, iniciativa, inhibición y organización temporal de la conducta.

Hipotálamo: se localiza en el diencefalo, está involucrado en la activación simpática a través del hipotálamo lateral, en la liberación neuroendocrina y neuropéptica por la activación de los núcleos paraventriculares y supraópticos liberan al factor liberador de corticotropina, vasopresina y oxitocina. Entre sus funciones principales se encuentran (Cedillo, 2017; Gómez, 2002):

- Conducta: el hipotálamo lateral está relacionado con la cólera y lucha; mientras que el hipotálamo ventromedial se asocia a la saciedad y tranquilidad.
- Controla los impulsos sexuales y el ciclo reproductivo
- Constituye el centro del apetito, regula el hambre y la saciedad por medio de los núcleos hipotalámicos lateral y ventromedial.
- Centro de la sed en el hipotálamo lateral, contiene neuronas osmorreceptoras que inducen el deseo de beber.
- Participa en la regulación del sueño y vigilia.
- Equilibrio hídrico.
- Centro de control de la temperatura
- Control neuroendocrino: secreta hormonas liberadoras e inhibitoras de la adenohipófisis, produce oxitocina y la hormona antidiurética por parte del núcleo supraóptico y paraventricular.

Sustancia gris periacueductal (SGP): entre sus funciones están la modulación de la ansiedad y el dolor, participa en la conducta reproductiva, comportamiento defensivo y puede inducir un estado de “congelamiento” ante situaciones de peligro (Cedillo, 2017).

Hipocampo: Se ubica en el lóbulo temporal, forma parte del sistema límbico y está relacionado con los procesos cognitivos. Es la estructura más importante para la memoria a corto y largo, generar nuevos aprendizajes y hábitos, ayuda a reconocer elementos para la ubicación espacial y la orientación (Cedillo, 2017).

Corteza orbitofrontal (COF): juega un papel importante en la interpretación de los eventos emocionales significativos, seleccionando y planeando el comportamiento de respuesta ante una amenaza, así también, monitoreando la efectividad de esas respuestas. La presencia de altas concentraciones de receptores 5HT-2 en esta región plantea la posibilidad de su involucramiento en la interpretación del material emocional (Cedillo, 2017).

2.1. ESTRÉS Y ANSIEDAD.

Las primeras investigaciones sobre el estrés se realizaron por Hans Selye, quien determinó que el estrés es una respuesta fisiológica del organismo ante un estímulo, evento o situación amenazante, que de alguna manera pone en peligro la integridad física, psicológica o social de un individuo, por lo que se ve obligado a buscar una solución al problema, generando cambios que desencadenan una serie de mecanismos de defensa que le permiten huir o adaptarse a diversas situaciones adversas que ponen en riesgo o que comprometen la homeostasis del organismo. (Corral, 2008; Schneiderman, 2005; Nadal, 2010; Sierra, 2003).

Selye estableció que *“algo de estrés es esencial y saludable; la cantidad óptima de estrés es ideal, pero demasiado estrés es dañino”*, por lo que clasificó el estrés en dos categorías: Eustrés considerado como el “buen estrés”, este permite enfrentar y adaptarse a los retos a los que se expone un individuo de manera cotidiana y el Distrés también llamado como un “mal estrés”, se considera que es dañino, acumulable y patológico, se incrementa la posibilidad de contraer enfermedades y desencadenar desórdenes mentales, además de acelerar el proceso de envejecimiento (Camargo, 2010).

El término ansiedad proviene del latín *anxietas*, refiriéndose a un estado de agitación, inquietud o zozobra, y se relaciona con la previsión de peligros futuros e indefinibles; es un sentimiento desagradable asociado al estrés, que implica sensaciones físicas y mentales ante situaciones de tensión generalizada y amenazas, donde el individuo se ve obligado a priorizar la evaluación de riesgos; su función es modificar ciertas conductas para superar, adaptarse y sobreponerse ante situaciones que representan un desafío o peligro, permitiéndole continuar con sus actividades sin provocar cambios significativos en el comportamiento (Lowry, 2005; Rodríguez, 2008).

La ansiedad también se manifiesta ante sensaciones de aprensión y pensamientos de peligro, por lo que suele confundirse con el miedo; la diferencia radica en que el miedo es una perturbación ante estímulos **presentes** y la ansiedad se relaciona con la **anticipación** a una amenaza futura, que no se pueden predecir ni identificar (Cedillo, 2017). La ansiedad tiene manifestaciones conductuales, cognitivas y fisiológicas (Gould, 2002; Salvador, 2012; Fernández, 2009):

- Fisiológica: Aumenta frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión muscular, taquicardia, produce náuseas, diarrea, insomnio, sudoración y fatiga.
- Cognitiva: se refiere a las expectativas negativas y preocupaciones sobre uno mismo, las situaciones y consecuencias potenciales.
- Conductual: hace referencia a los patrones de comunicación, inquietud, vigilia, respuesta de pelea o huida (evitación), comportamiento ansiogénico y ansiolítico.

El comportamiento ansiogénico se caracteriza por un aumento sostenido de la excitación autonómica y conductual, que resulta en una disminución en el umbral de los sentidos a causa de un estado de hiperalerta, que se manifiesta en una mayor vigilancia y exploración del entorno, asociado a una hipersecreción de adrenalina central por el locus coeruleus; por el contrario el comportamiento ansiolítico se caracteriza por un aumento en el umbral de respuesta, dando como resultado una disminución de la respuesta a los estímulos que se caracteriza por la predominancia GABAérgica (Góngora, 2010; Cia, 2007; Lowry, 2005).

En general, el estrés y la ansiedad son procesos adaptativos que se presentan ante cualquier situación que evaluamos como amenazante. Si los estímulos persisten, y el individuo no puede sobreponerse, se producirá una respuesta negativa o patológica que desencadenará

alteraciones, trastornos o enfermedades, que comprometen y condicionan la conducta del individuo.

2.2. FISIOLOGÍA DEL ESTRÉS.

El estrés es un proceso adaptativo que se produce por estresores o factores estresantes, pueden ser estímulos físicos o situaciones con una alta probabilidad de un desenlace de peligro real; estos también pueden ser de tipo social tales como: sumisión, subordinación, aislamiento y privación materna, o estímulos que contienen un componente físico como son: dolor, choque eléctrico, nado forzado, inmovilización. (Nadal, 2010).

Cuando se percibe un estresor, la homeostasis se altera para desencadenar mecanismos de emergencia que preparan al individuo para una actividad motora inmediata que tiene como fin la supervivencia del individuo, por lo que el estrés engloba una serie de cambios físicos y conductuales que tendrá como respuesta final la huida o el afrontamiento del factor estresante (Corral, 2008; Schneiderman, 2005; Nadal, 2010).

Debido a que las respuestas al estrés evolucionaron como respuestas adaptativas se caracterizan por dos puntos importantes: en el primero, las hormonas de estrés se liberan para asegurar que las reservas lipídicas estén disponibles para su uso; en el segundo, la energía se desvía hacia los tejidos que están activos durante las respuestas desencadenadas, especialmente los músculos esqueléticos y el cerebro; suspendiendo aquellas actividades fisiológicas que no son críticas durante el estrés, tales como: digestión, producción de hormonas del crecimiento y gonadales. (Schneiderman, 2005).

Dependiendo del factor estresante se activan áreas muy específicas en el SN, por lo que cuando la huida parece factible se presentan actividades autónomas y hormonales que predisponen un esfuerzo muscular, por otro lado, la respuesta de afrontamiento está mayormente mediada por el SNC, y una tercera respuesta denominada vigilancia se produce cuando el SNS se excita y se acompaña de una inhibición activa del movimiento al mismo tiempo de una derivación de sangre a la periferia. (Corral, 2008). Al percibirse un estresor de forma aguda, se producen cambios en el sistema nervioso autónomo y el eje adrenal-hipotalámico-hipofisario que producen respuestas sobre los sistemas cardiovascular, endocrino e inmunológico (Schneiderman, 2005).

Al alterarse la homeostasis del individuo, el estrés afecta a todas las hormonas, sin embargo, las que han sido más estudiadas son del SNA y las del eje adrenal-hipotalámico-hipofisario, tales como las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y glucocorticoides (corticosterona) respectivamente. Es importante resaltar que el hipotálamo es una de las estructuras más importantes en el proceso de estrés ya que actúa de enlace entre el sistema endocrino y el SN (Corral, 2008; Kinlein, 2019, Velázquez, 2015).

Respecto al eje adrenal-hipotalámico-hipofisario, el estímulo estresante se procesa en el núcleo paraventricular del hipotálamo donde se localizan neuronas que tienen sus axones en el sistema portal-hipofisario, las señales nerviosas provocan que el hipotálamo segregue la hormona liberadora de corticotropina (CRH), y otros péptidos como la vasopresina, estas señales químicas se dirigen a la hipófisis anterior e inducen la síntesis y segregación de la hormona adrenocorticotropina (ACTH). Posteriormente la ACTH se dirige a la zona fasciculada de la corteza adrenal donde estimula la secreción de corticoides (glucocorticoides y andrógenos) que pasan al torrente circulatorio. (Corral, 2008; Schneiderman, 2005; Nadal, 2010).

Los glucocorticoides como la corticosterona y cortisol, ejercen efectos en la activación rápida de los sistemas de señalización celular en el cerebro por lo que pueden tener una influencia rápida en los circuitos neuronales, así como a largo plazo en la plasticidad funcional o estructural. Por otra parte, también se provoca un aumento en la lipólisis, en la conversión del glucógeno a glucosa y ayuda a degradar las proteínas con el objetivo de aumentar la energía disponible que posteriormente será dirigida a los órganos y los músculos esqueléticos para su uso (Corral, 2008; Kinlein, 2019; Schneiderman, 2005).

En la respuesta inmediata al estrés las catecolaminas del SNA secretadas actúan sobre el sistema cardiovascular de tal forma que modifica el gasto cardíaco con el fin de aumentar la presión arterial, se produce un incremento en la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y una vasoconstricción; se considera que estos cambios se producen para desviar la sangre a la periferia, específicamente a los músculos esqueléticos con el fin de activar la respuesta de huida o afrontamiento. Cuando se presenta una respuesta de vigilancia, el estrés provoca una respuesta hemodinámica vascular adaptativa, desviando a la sangre hacia los órganos internos para que, en caso de una herida, el sangrado causado sea menor. Finalmente, las células del sistema inmunológico innato (macrófagos y natural killer) y las células de la línea de la primera defensa (leucocitos) se activan y migran al torrente sanguíneo, elevando

temporalmente el número de células en circulación, posteriormente se dirigen a los tejidos más probables de ser dañados durante el afrontamiento, por lo que están listas para defender de microorganismos que puedan ingresar a través de una herida. Sin embargo, si algún factor estresante se manifiesta por largos períodos y no ocurre la adaptación, se produce estrés crónico se convierte en una respuesta que se puede asociar a hipertrofia vascular y presión arterial elevada, los vasos se engrosan y se obliga a trabajar más al corazón produciendo hipertrofia del ventrículo izquierdo, daño a arterias y formación de placas. De igual forma, las heridas producidas durante el estrés crónico se curan de una forma más lenta y las respuestas de los anticuerpos son más pobres considerándose más susceptible a las infecciones oportunistas (Schneiderman, 2005).

2.3. SÍNDROME GENERAL DE ADAPTACIÓN (SGA).

El SGA es un estado que se manifiesta como respuesta ante un estímulo (estresor), consiste en todos los cambios inducidos dentro de un sistema biológico dando como resultado alteraciones en el organismo; el estrés tiene su forma y composición característica pero ninguna causa en particular. Los agentes estresores aumentan la necesidad de respuesta y ajuste del organismo, a esto se le denomina respuesta estereotipada.

En 1956 Hans Selye definió al SGA como una respuesta fisiológica estereotipada del organismo ante situaciones o estímulos estresantes; esto con la finalidad de mantener la homeostasis en el organismo (Camargo, 2019).

El SGA se presenta cuando un individuo está expuesto a situaciones o estímulos (estresores), durante un rango de tiempo persistente. El SGA consta de tres etapas **Fase de alarma**: es inmediata, ocurre en el organismo cuando es expuesto a estresores a los cuales no se está adaptado. La función principal es preparar al cuerpo para hacer frente a situaciones de emergencia (reacción de lucha o huida). Durante esta fase la amígdala favorece la activación cortical y se produce la liberación de noradrenalina encefálica originada por el locus coeruleus (LC). Esta activación proporciona al individuo un estado de conciencia hiperaguda y ayuda a identificar el entorno de manera más detallada, también va acompañado de un aumento en la frecuencia cardíaca y respiratoria, disminución del flujo sanguíneo de órganos que nos indispensables para la actividad motora, aumento del tono muscular; aumento de la concentración de glucosa en sangre, glucogenolisis y tasa metabólica celular, disminución de

tiempo de coagulación, etc. **Fase de resistencia:** el periodo de esta fase depende del tiempo al que se permanezca expuesto el estímulo estresor, puede ir de algunas horas a días (estrés agudo), hasta meses y años (estrés crónico). En esta fase el organismo mantiene una activación fisiológica máxima y dedica más recursos y energía (glucógeno, lípidos, etc), para hacer frente al estímulo y mantener la homeostasis, de tal modo que el individuo pueda adaptarse y recuperarse. Aumenta la producción de cortisol. **Fase de agotamiento:** ocurre cuando el estímulo persiste durante mucho tiempo y se agotan los recursos, disminuye la capacidad de adaptación al estrés y el organismo colapsa. Esta fase se caracteriza porque el individuo presenta insomnio, migraña, fatiga, debilidad muscular y atrofia, depresión, trastornos metabólicos y endocrinos, falta de concentración y retención de memoria, taquicardia, trastornos digestivos, úlceras, diarrea, aumento de peso, depleción energética, infartos cardiacos y cerebrales, etc; esto ocurre por la liberación continua de cortisol, manteniendo los niveles altos del mismo durante un periodo de tiempo muy prolongado (Camargo, 2010; Ocaña, 2019).

2.4. FISIOLÓGÍA DE LA ANSIEDAD.

En contexto, la ansiedad es un estado emocional donde el individuo se ve obligado a priorizar la evaluación de riesgos, por lo que se produce un aumento sostenido de la excitación autonómica y conductual, que originan una mayor vigilancia y exploración del entorno. La ansiedad no sólo se produce por estímulos fisiológicos sino también por estímulos trans-situaciones que están asociados a la incertidumbre, imprevisibilidad o incontrolabilidad del momento, lo que indica que de igual manera un estado ambiental desencadena este fenómeno. (Lowry, 2005; Pérez, 2003).

En estudios de la neuroanatomía han demostrado que la ansiedad está regulada por una extensa red distribuida de regiones cerebrales y circuitos interconectados, donde el núcleo dorsal del rafe¹ se encuentra altamente involucrado debido a que es un modulador importante de la red que contiene la mayoría de circuitos serotoninérgicos que proyectan hacia el prosencéfalo, una región clave en los comportamientos de ansiedad. (Lawther, 2018; Pérez, 2003).

¹ Núcleos del rafe: Cuerpos celulares agrupados en la protuberancia y en la parte superior del bulbo raquídeo.

Anatómicamente, los mecanismos de detección de la ansiedad se generan a través de proyecciones desde las zonas amigdalares que pasan al núcleo dorsal del rafe que está conformado por subregiones como la parte dorsal, parte ventral, parte ventrolateral, parte interfascicular y parte caudal, posteriormente se generan señales que son dirigidas hacia el prosencéfalo que comprende estructuras telencefálicas y diencefálicas, así como el tálamo, el hipotálamo y corteza prefrontal. Es por ello que el sistema septo-hipocampal se encuentra altamente relacionado con el comportamiento defensivo que presentan los estados de ansiedad. Hay estímulos trans-situacionales que producen ansiedad, activan a la red del prosencéfalo, tales como exposición a campo abierto, exposición a laberinto elevado y fármacos ansiogénicos. (Lawther, 2018; Heredia, 2013).

En cuanto a los neurotransmisores, se considera que el tálamo es quien detecta las sensaciones de peligro y retransmite las señales sensoriales hacia la amígdala que coordina y regula las acciones de alarma involucradas en la ansiedad principalmente a través del ácido gamma aminobutírico (GABA) así como por medio de receptores noradrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos (Heredia, 2013). A continuación, se explica la función de los principales neurotransmisores asociados a la ansiedad:

La **serotonina** (5-hidroxitriptamina o 5-HT) es un neurotransmisor derivado del triptófano, aminoácido esencial obtenido a través de la dieta. En el SNC se encuentran neuronas serotoninérgicas desde los núcleos medial y dorsal del rafe en el tronco encefálico hasta diferentes áreas cerebrales. La 5-HT se encuentra en mayor concentración en tres órganos principales; en las paredes del intestino se encuentra el 90% de la cantidad total (en las células enterocromafines), en la sangre y en el SNC (en concentraciones elevadas en el mesencéfalo), (James, 2016; Yoshida, 2009).

La serotonina tiene diversas funciones: ayuda a regular la temperatura, modula el apetito, interviene en la memoria y el aprendizaje, regula los ciclos de sueño y vigilia, interviene en el comportamiento sexual y el estado de ánimo. Cuando las necesidades básicas como el hambre, la sed y descanso están cubiertas, los niveles de serotonina aumentan, de lo contrario, si no se cubren estas necesidades, los niveles disminuyen, esto se asocia a trastornos como la ansiedad y depresión. Si los niveles de serotonina disminuyen en el intestino se puede producir el síndrome del intestino irritable. Pero demasiada serotonina causa signos y síntomas que pueden variar de leves (temblores y diarrea) a graves (rigidez muscular, fiebre y convulsiones), (James, 2016; Yoshida, 2009).

La **noradrenalina** es un transmisor liberado por las terminaciones nerviosas periféricas simpáticas y centralmente por el locus coeruleus. Es metabolizado en el interior de las neuronas a través de la monoaminoxidasa (MAO) o en las células gliales por la catechol-O-metiltransferasa (COMT). El sistema noradrenérgico está ampliamente distribuido en el encéfalo, principalmente a partir del tronco encefálico. Químicamente la noradrenalina es una catecolamina que proviene de la tirosina a partir de diferentes reacciones y que tiene como productos intermediarios DOPA y dopamina, siendo este último también un transmisor y neuromodulador en el sistema nervioso central (James, 2016; Heredia, 2013).

Los cuerpos celulares de las neuronas adrenérgicas se encuentran principalmente en la protuberancia y en el bulbo raquídeo enviando axones hacia otras partes del encéfalo y la médula espinal, siendo el punto más importante en el locus coeruleus que se localiza en la región gris central en la parte dorsal de la protuberancia, bajo el suelo del IV ventrículo. Otras neuronas se proyectan a la amígdala, hipotálamo, hipocampo y otras zonas del prosencéfalo, siendo la información de estas últimas neuronas muy escasa.

Los receptores noradrenérgicos se clasifican en α y β . Los subtipos del receptor α son α_1 y α_2 y cada uno de ellos se divide en A, B y C, mientras que los subtipos de β son β_1 , β_2 y β_3 , todos pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G (James, 2016).

Los receptores β_1 se localizan en la corteza, el cuerpo estriado e hipocampo, mientras que los receptores β_2 se encuentran mayoritariamente en el cerebelo, siendo relacionados ampliamente con los trastornos de ansiedad, es por ello que los antagonistas de los receptores β son utilizados para tratar los síntomas físicos de la ansiedad (James, 2016; Heredia, 2013).

La **dopamina**, al igual que la noradrenalina, es sintetizada a partir de la tirosina. La distribución de dopamina en el SNC se centra principalmente en el cuerpo estriado del encéfalo, zona que interviene en la coordinación de movimientos, por otro lado, también se encuentra en concentraciones elevadas en la corteza frontal, sistema límbico y el hipotálamo (al liberarse en el hipotálamo inhibe la secreción de prolactina), así mismo la dopamina asociada al sistema límbico se produce en el área tegmental ventral (VTA) en el mesencéfalo (James, 2016).

Las neuronas dopaminérgicas no pueden convertir la dopamina en noradrenalina, por lo que, tras su liberación, la dopamina es recapturada por un transportador específico de las

monoaminas. Se metaboliza a través de la MAO (monoaminoxidasa) y de COMT (catecol O-metiltransferasa). Hay cuatro vías dopaminérgicas en el encéfalo (James, 2016):

- Vía nigroestriada: es responsable de aproximadamente del 75% de toda la dopamina del encéfalo, la conforman neuronas que se encuentran en la sustancia negra cuyos axones terminan en el cuerpo estriado.
- Vía mesolímbica: se encuentran en el mesencéfalo, adyacentes a la sustancia negra cuyas fibras se proyectan al prosencéfalo, especialmente al núcleo accumbens y la amígdala.
- Vía mesocortical: de igual forma se proyecta por el prosencéfalo hacia la corteza frontal desde el mesencéfalo.
- Sistema tuberohipofisario: son neuronas cortas, que se dirigen desde el hipotálamo e hipófisis.

Los receptores dopaminérgicos se clasifican de D_1 a D_5 . Los niveles de expresión de los receptores de dopamina se ven influenciados por la dieta, ya que las dietas ricas en grasas disminuyen los niveles de D_1 y aumentan los niveles de D_2 . Por lo que, esto supone que la proporción de estos receptores puede mediar el efecto ansiogénico de una dieta alta en grasas. De igual forma, las dietas altas en azúcares propician una variación en la proporción de los receptores, aumentando los receptores D_3 y disminuyendo los receptores D_2 (Murphy, 2013). Por lo tanto, el receptor de mayor influencia de la dopamina es el D_2 que se ha relacionado principalmente con los procesos ansiosos (Heredia, 2013).

El ácido gamma aminobutírico (GABA) es un aminoácido no proteico y es el principal neurotransmisor inhibitorio del Sistema Nervioso (SN) de los mamíferos, juega un papel en la excitación de la actividad neuronal en el cerebro. En el sistema GABAérgico, las neuronas GABAérgicas se encuentran distribuidas principalmente en el Sistema Nervioso Central y actúan a través de dos tipos de receptores los ionotrópicos (GABA A y GABA C) y los metabotrópicos (GABA B). El receptor GABA A es el que se encuentra en mayor número en el cerebro, mientras que el receptor GABA B se localiza principalmente en el sistema límbico que está ampliamente relacionado con los procesos ansiosos. Los efectos ansiolíticos se ven potenciados con agonistas del receptor GABA, que aumentan la frecuencia de la apertura del canal de cloro, efecto que producen las benzodiazepinas. Con relación a la ansiedad los antagonistas de los receptores GABA o situaciones que afecten la producción de GABA,

producen hipervigilancia e insomnio característicos de la ansiedad. (James, 2016; Heredia, 2013; Nutt, 2001; Sanders, 1995).

Los trastornos de ansiedad están derivados de una gran complejidad neuroquímica en donde los principales neurotransmisores inmersos son: serotonina, noradrenalina y dopamina, lo que implica una gran cantidad de sistemas neuronales que se encuentra condicionada a las interacciones entre sí (James, 2016; Heredia, 2013).

2.5. ANSIEDAD ADAPTATIVA Y PATOLÓGICA.

La ansiedad es una respuesta ligada al instinto de supervivencia, que desencadena una serie de respuestas en el SN, neuroendocrino, inmunitario y conductual, cuyo objetivo es devolver al organismo a un estado de homeostasis o equilibrio de manera rápida. Estos cambios permiten al individuo adaptarse para afrontar y resolver la situación que sale de su control.

Si el estímulo se presenta de manera frecuente, la intensidad es desproporcionada y/o se presenta por mucho tiempo, sobrepasa al individuo y no podrá adaptarse a la situación, convirtiéndose en un estado desadaptativo o patológico. La ansiedad adaptativa y patológica tienen un origen y consecuencias distintas (Tabla 2).

Tabla 2. Diferencias entre ansiedad adaptativa y ansiedad patológica (Rodríguez, 2008).

| | Ansiedad Adaptativa | Ansiedad Patológica |
|----------------------|---|---|
| Análisis Topográfico | Frecuencia ocasional. Intensidad leve/media. Duración limitada. | Frecuencia recurrente. Intensidad elevada. Duración prolongada. |
| Origen | Situaciones objetivas de amenaza, desafío o peligro potencial. | Situaciones donde el peligro es sobrevalorado o injustificado. |
| Consecuencias | Interferencia leve o moderada en las actividades cotidianas. | Interferencia grave y significativa en las actividades cotidianas. |

Esta reacción tiene la función de activar al organismo para dar una respuesta o solución ante una situación. Si el individuo no puede adaptarse a la situación, es probable que la ansiedad aumente y evolucione, desencadenando una serie de cambios desadaptativos que afectan el

bienestar y la calidad de vida. Para determinar cuando la ansiedad se vuelve un trastorno se puede identificar por los siguientes puntos:

- El individuo tiende a reaccionar de manera exacerbada a estímulos o situaciones habituales.
- Interfiere negativamente en la vida del individuo de manera incapacitante, es decir, limita la capacidad para realizar sus actividades.
- La respuesta sobrepasa el control voluntario del individuo.
- Tiende a presentarse de manera recurrente.
- Presenta malestar e incomodidad significativa.

Cuando la ansiedad se vuelve patológica puede convertirse en una respuesta negativa y desencadenar un trastorno psicológico patológico en humanos y alteraciones conductuales etológicas en animales (Bustamante, 2010).

2.6. TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (TAG).

El Trastorno de Ansiedad Generalizado (TAG), desde el punto de vista conceptual, es una enfermedad donde se presenta preocupación crónica, excesiva e incontrolable que se vuelve invasiva y agotadora, de tal forma que interfiere con el desempeño de las actividades. Los individuos que se ven afectados por este trastorno presentan ansiedad, aprensión, tensión, intranquilidad, temor y preocupación no justificada, adquiriendo características patológicas. (Bados, 2015; Beck, 2014; Pages, 2007).

Los trastornos de ansiedad se caracterizan por un miedo excesivo, duradero e irracional, por lo que el individuo evitará situaciones que percibe como amenazantes, ya sea en el entorno interno (sensaciones), o externo (comportamiento social). Los principales cambios que se presentan son nerviosismo, aumento en la frecuencia cardíaca y respiratoria, que son respuestas fisiológicas, cognitivas y emocionales, sin embargo, pueden variar entre cada sujeto y no responden de igual manera ni con la misma intensidad (Reyes, 2010; Cascardo, 2005; Beck, 2014; Pages, 2007).

Debido a que los animales no pueden manifestar sus síntomas, Cryan y Holmes estudiaron e interpretan la conducta y el comportamiento en roedores, para modelar los síntomas de los trastornos de ansiedad (Tabla 3).

Tabla 3. Cómo se pueden modelar los síntomas de los trastornos de ansiedad en roedores (Valdovinos 2016, Cryan J. 2005).

| Síntoma. | Modelo animal. |
|---|--|
| Evitar lugares donde el escape puede ser difícil. | Alta evitación de áreas expuestas y bien iluminadas. |
| Aparición repentina de miedo intenso, frecuentemente con dificultad respiratoria y miedo de “volverse loco” (ataque de pánico). | Conducta de escape de un depredador. |
| Ansiedad provocada por situaciones sociales, llevando a una conducta de evitación (fobia social). | Baja interacción con congéneres desconocidos. |
| Ansiedad provocada específicamente por un objeto de miedo, llevando a una conducta de evitación (fobia específica). | Aversión condicionada al sabor. |
| Re-experiencia de un evento traumático lleva a un incremento en la activación y evitación de estímulos asociados con el evento (trastorno de estrés postraumático). | Aumento en la respuesta de <i>freezing</i> o congelamiento a una señal o contexto condicionados al miedo. |
| Obsesiones que provocan ansiedad y compulsiones que reducen la ansiedad (trastorno obsesivo compulsivo). | Aumento en la conducta de enterramiento de canicas y acicalamiento excesivo. |
| Dificultad para concentrarse o mente en blanco (trastorno de ansiedad generalizada). | Deficiencia en la atención sostenida. |
| Alteraciones del sueño/insomnio. | Arquitectura en la atención sostenida. |
| Hiperactivación automática (taquicardia, sonrojo, sudoración, y micciones frecuentes). | Medir telemétrica en la dinámica del ritmo cardíaco durante la provocación de la ansiedad, como aumento de la hipertermia inducida por estrés. |
| Flashbacks o escenas retrospectivas de eventos traumáticos. | Deficiencias en la extinción de la memoria del miedo. |
| Sesgo cognitivo hacia señales ambiguas o levemente amenazantes. | Aumento del condicionamiento del miedo hacia una señal amenazante parcial. |
| Mayor respuesta de sobresalto, particularmente en contextos amenazantes. | Mayor respuesta de sobresalto a señales acústicas y mayor respuesta de sobresalto potenciado por miedo. |
| Ansiedad por separación. | Aumento de las vocalizaciones ultrasónicas en crías separadas de su madre. |
| Sentimientos de perder el control o volverse loco durante un ataque de pánico. | No pueden ser modelados. |

3. NUTRICIÓN EN ANIMALES DE LABORATORIO.

La nutrición es la ciencia que estudia los procesos fisiológicos y metabólicos que ocurren en el organismo; consiste en la obtención, asimilación, digestión, metabolismo y excreción de los nutrientes, así como los efectos que tiene sobre la salud y el buen funcionamiento del organismo.

En los animales de laboratorio la nutrición es fundamental ya que deben mantenerse en condiciones estrictas de control y de esta manera contar con individuos de un peso y tamaño similares, es por esto que los animales se alimentan con la misma dieta; esta dieta debe cubrir sus requerimientos de agua, proteína, energía, vitaminas y minerales y así evitar variaciones en los proyectos de investigación. En los casos que se requiere hacer modificaciones en la dieta, se ha observado que la deficiencia de ciertos nutrientes ocasiona cambios en el comportamiento y la salud del individuo. Se ha demostrado que la ingesta baja de ácidos grasos como el omega 3 o algunos minerales como el manganeso, el cobre o el zinc se ha relacionado con mayores niveles de ansiedad, por lo tanto, si se realizan modificaciones en la dieta, esto repercute no solo en el estado nutricional, sino también en la salud mental (Ramón, 2019; Cortés, 2018; Murphy, 2013).

“La nutrición y la ansiedad pueden tener impactos negativos tanto independientes como interactivos en la salud. La etapa de la vida en la que cualquiera de estos factores se desequilibra influye en la gravedad del resultado. En consecuencia, las agresiones que se producen durante las etapas sensibles críticas del desarrollo, especialmente en el útero o en las primeras etapas de la vida, pueden tener consecuencias duraderas. Esto enfatiza la importancia de la dieta materna y la dieta durante la vida adulta y su interacción con la salud mental” (Murphy, 2013).

3.1. DIETA HIPERCALÓRICA E HIPOCALÓRICA.

La dieta es el conjunto y cantidad de alimentos que se consumen de manera habitual durante el transcurso del día y que no necesariamente cubre los requerimientos nutricionales del individuo. El consumo de energía en la dieta está asociado directamente con las actividades

que realiza un individuo durante el día, por lo tanto, se producirán cambios en el comportamiento si existe un exceso o un déficit del consumo de calorías. Una dieta hipercalórica consiste en proporcionar en el alimento una mayor cantidad de energía de la que requiere un individuo, se utiliza con la finalidad de lograr un balance energético positivo y por consiguiente habrá un aumento en la condición corporal; por el contrario, una dieta hipocalórica consiste en una alimentación baja en energía, por lo que no cubre los requerimientos del individuo, esto produce un balance energético negativo, dando como resultado una disminución en el peso y la condición corporal (Carbajal, 2005; Valdovinos, 2016).

3.2. INFLUENCIA DE LA DIETA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

El cerebro necesita un aporte de nutrientes, de los cuales algunos sólo se pueden obtener a partir de la dieta, debido a que el organismo no es capaz de sintetizarlos y son esenciales para mantener las funciones cognitivas y el buen funcionamiento del cerebro en general; se sabe que entre estos se encuentran principalmente los lípidos y ácidos grasos (Omega 3 y Omega 6), que también tienen influencia en el SN (Jiménez, 2016).

Los lípidos forman parte de las estructuras del SNC, entre sus funciones se encuentran el desarrollo y diferenciación de las células nerviosas, forman parte de la sustancia gris y blanca, participan en la creación de sinapsis (sinaptogénesis), son precursores de hormonas esteroideas, prostaglandinas y segundos mensajeros (González, 2016; Jiménez, 2016).

Las membranas en el cerebro están conformadas por una gran variedad de lípidos, entre estos se encuentran los esfingolípidos, glicerolípidos, glicerofosfolípidos y ácidos grasos, teniendo una relación directa en el ensamblaje de las proteínas de señalización en las membranas; por lo tanto, tienen un efecto sobre la función neuronal (González, 2016). Otros lípidos que también tienen relevancia son los fosfoglicéridos y fosfoesfingolípidos y los glucolípidos (cerebrósidos y gangliósidos). Entre los fosfoesfingolípidos más importante se encuentra la esfingomielina, debido a que recubre los axones neuronales. Los gangliósidos participan en la sinapsis y en la transmisión neuronal; también están involucrados en la neurogénesis, los procesos relacionados con la memoria, el crecimiento y la maduración del cerebro. Existe evidencia de que una nutrición deficiente en lípidos, causa daño en las estructuras

encefálicas, por lo que tiene repercusiones tanto físicas como neurológicas (Valdovinos, 2016; González, 2016).

“La composición de lípidos de membrana cambia en respuesta a una dieta a largo plazo o como consecuencia de la compleja red de enzimas reguladoras de los lípidos. Ambas fuentes pueden contribuir a adaptaciones del comportamiento funcional, pero también pueden funcionar como vías para la patogénesis de trastornos mentales como el estrés y la ansiedad” (Jiménez, 2016).

Por otro lado, otro tipo de compuestos que está relacionado son los ácidos grasos, los cuales se dividen en dos grupos de acuerdo a su estructura: Ácidos grasos saturados (AGS) y ácidos grasos insaturados (AGI); estos últimos se subdividen en ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). Estructuralmente, los AGMI solo poseen un doble enlace de carbono en su estructura, mientras que los AGPI presentan dos o más enlaces dobles; en cuantos más dobles enlaces posea, se volverá más insaturado. Entre los AGPI se encuentran el ácido linoleico (Omega-6) y el ácido alfa linoleico (Omega-3), que dan origen al ácido araquidónico (ARA) y al ácido docosahexaenoico (DHA) respectivamente; estos participan en el neurodesarrollo temprano, en la formación y reparación de la estructura y funcionalidad del SN, la mielinización, facilitan la fluidez y movilización de proteínas a través de las membranas celulares, en el proceso de formación del tejido nervioso, particularmente en el cerebro; este proceso se caracteriza por diversas etapas de neurogénesis, sinaptogénesis y mielinización para dan forma y funcionalidad al tejido cerebral (Jiménez, 2016; Rendón, 2011; Valenzuela, 2003).

Los AGS tienen una función metabólica y estructural en el tejido nervioso. Entre estos se encuentra el ácido palmítico (hexadecanoico), que tiene como funciones: permitir que las proteínas puedan viajar a través del SNC, en un proceso llamado palmitoilación; también participa en los procesos de sinaptogénesis, gliogenesis y mielinización (González, 2016).

La mayor proporción de los lípidos totales del cerebro corresponde al DHA, es indispensable para la formación de las redes neuronales y aumento en la velocidad de los impulsos nerviosos y tiene una función directa sobre el lóbulo frontal del cerebro, el cual se relaciona con la memoria, las funciones motoras, el juicio, el comportamiento sexual, la socialización, el control y ejecución de la conducta (Jiménez, 2016; Valdovinos, 2016).

Estudios en modelos animales demuestran que el consumo de DHA mejora la capacidad de aprendizaje y la memoria; mientras que la deficiencia repercute sobre la glándula pineal, la corteza, hipocampo y el cerebelo, siendo estas áreas las más afectadas y que se asocian con el estado anímico, el comportamiento emocional y desórdenes mentales como la depresión y ansiedad, también provoca un bajo desempeño en pruebas cognitivas y conductuales, debido a que el DHA y los AG dan estabilidad en la estructura y actividad funcional de las membranas neuronales, promueven la plasticidad sináptica, que es esencial para los procesos cognitivos (Durón, 2013; Rendon, 2011; Valenzuela, 2003).

El cerebro es particularmente sensible al daño oxidativo; es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de trastornos neurológicos. La eficacia de los AGPI (Omega-3) participan en la prevención del daño causado por el estrés oxidativo a nivel cerebral. Estudios en ratas han demostrado que el consumo a largo plazo de ácidos grasos (Omega 3), desempeñan un papel importante en los procesos y desarrollo cognitivo; por el contrario, la deficiencia de este ácido graso deteriora la capacidad para responder a estímulos ambientales, producen alteraciones cognitivas, pérdida de la memoria y dificulta el aprendizaje. Esto indica que el consumo de ácidos grasos (Omega 3 y 6), es esencial para el desarrollo y mantenimiento de las estructuras del cerebro, así como su buen funcionamiento, debido a que favorecen la composición lipídica (fosfolípidos) de las membranas neuronales y modulan las señales eléctricas a nivel de membrana. (Durón, 2013; Valenzuela, 2003).

Los efectos que tienen los ácidos grasos como el Omega 3, relacionados con la depresión y ansiedad, aunque controversiales, se ha llevado a la conclusión de que pueden afectar no sólo las funciones cognitivas, sino también en los sistemas sensoriales y el estado de ánimo (Durón, 2013).

La deficiencia del ARA altera la transmisión dopaminérgica en la corteza frontal y también a que la presencia de ácidos grasos omega-3 afecte la actividad celular de la bomba y los canales de sodio. También la composición lipídica de las membranas afecta la estructura terciaria y cuaternaria de los receptores (colinérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos) y la función asociada a la transmisión de impulsos nerviosos. Los ácidos grasos poliinsaturados también tienen influencia sobre la migración celular y la apoptosis, contribuyen en la sinaptogénesis y están involucradas en las vías de transmisión colinérgica, serotoninérgica y la transmisión catecolaminérgica (Durón, 2013).

Estudios en ratas demuestran que, al ser alimentadas con dietas hipercalóricas, alta en lípidos y ácidos grasos tienden a manifestar menor efecto en los procesos ansiosos (efecto ansiolítico), debido a que el consumo de este tipo de dietas ayuda a mantener en buen estado las estructuras del sistema nervioso relacionadas con la ansiedad (Jiménez, 2016); mientras que el consumo de dietas hipocalóricas, deficientes en lípidos y ácidos grasos tienen el efecto contrario (ansiogénico), (Valdovinos, 2016).

4. MÉTODOS PARA EVALUAR LA ANSIEDAD EN RATAS.

Las ratas en la naturaleza viven en grupos y son territoriales, el área que pueden llegar a abarcar depende del número de individuos que lo conformen. Esto también puede determinar la estructura social dentro de un grupo de ratas en cautiverio. (Reinholz, 2019).

Existen diversos métodos para determinar si un individuo presenta ansiedad, ya sea determinando los niveles de cortisol y corticosterona en sangre; y los métodos que evalúan la conducta. Las pruebas para evaluar la ansiedad en los roedores se clasifican en condicionadas y no condicionadas y se basan en la observación de diversas conductas. Esta clasificación se realiza en función a la respuesta conductual producida por experiencias previas (Bustamante 2012; Valdovinos, 2016). En este trabajo sólo se consideran los métodos conductuales por medio de pruebas **no condicionadas**.

En las pruebas **condicionadas** los animales deben ser sometidos a un entrenamiento previo y se basan en el aprendizaje, memoria y la función perceptual ante estímulos que no son habituales para el individuo. Estas pruebas presentan algunas desventajas debido a que las ratas son sometidas a tiempos prolongados de experimentación, incluso donde se les genera algún tipo de daño. Las pruebas **no condicionadas**, no requieren de un entrenamiento previo y se basan en la respuesta espontánea de la conducta al colocar a la rata en un ambiente desconocido para ella sin que exista un proceso condicionado previamente, por lo que hay una menor influencia de los procesos relacionados con la memoria y el aprendizaje. Estas pruebas tienen una mayor validez etológica, debido a que el animal manifiesta su conducta natural ante la situación, además de que el tiempo de experimentación es corto y no se le produce algún daño al individuo (Heredia, 2013).

Algunas de las pruebas no condicionadas más utilizadas para evaluar la ansiedad son, el laberinto en cruz elevado, luz-oscuridad, enterramiento de esferas, campo abierto, entre otras. Estas pruebas siguen un mismo patrón de confrontación-evitación, donde se puede evidenciar la conducta natural del individuo ante un estímulo, objeto o situación novedosas que le genera conflicto (Jiménez, 2016).

Con base en la conducta expresada por los roedores en estos contextos y en función de las posibilidades ofrecidas por la construcción de cada prueba, es como se establecen los niveles de ansiedad de los animales (Ohl, 2005; Bourin, 2007).

Dichas pruebas se basan en la capacidad para inducir ansiedad en zonas elevadas, abiertas y/o iluminadas, frente a las zonas cerradas, oscuras y es comúnmente utilizado según una variación que fue propuesta por Lister (1987). Se considera que los animales más ansiosos tienden a pasar menos tiempo en las zonas desprotegidas y a entrar menos veces en ellas para explorarlas. Así mismo, una elevada latencia se interpreta como un mayor nivel de ansiedad. Previo a la realización de las pruebas, es necesario realizar una restricción de interacción social mediante el alojamiento individual de los roedores. Este periodo de aislamiento puede realizarse hasta 30 días antes de la valoración conductual (Heredia, 2013).

4.1. ENTERRAMIENTO DE ESFERAS.

Las ratas presentan una conducta innata defensiva en la que tienden a enterrar los objetos que consideran extraños o una amenaza. Los animales que entierran más esferas presentan niveles de ansiedad mayores, siendo una relación directamente proporcional (Heredia, 2013).

Para realizar esta prueba se requiere una caja de poliacrilato limpia, con una cama de viruta de madera entre 3 y 5 cm de altura; posteriormente se colocan y distribuyen de manera uniforme 10 esferas de plástico en la superficie de la viruta; se introduce de manera individual a cada una de las ratas durante un periodo de 10 minutos, se toma el tiempo que tarda desde que se introduce a la rata hasta que interactúa con la primera esfera (tiempo de latencia), una vez transcurrido el tiempo, se retira al animal para contabilizar el número de esferas que fueron enterradas (se considera enterrada cuando el 75% de la esfera está cubierta por la viruta), y el número de veces que removió la viruta. Para evaluar a cada una de las ratas, se debe utilizar diferentes cajas o en su defecto, se debe limpiar y desinfectar con alcohol etílico entre una y otra, con el fin de eliminar cualquier rastro que dejara la rata

anterior, posteriormente colocar viruta nueva y las esferas previamente desinfectadas con alcohol (Valdovinos, 2016).

En esta prueba, se demuestra que las ratas que se alimentan con una dieta **hipocalórica** muestran una tendencia a la baja en el tiempo de latencia y una tendencia al alta en el número de esferas enterradas, con relación a las ratas alimentadas con la dieta hipercalórica y control, lo que indica un aumento en la conducta ansiógena (Valdovinos, 2016). Las ratas que se alimentan con una dieta **hipercalórica** muestran una tendencia a la baja en el tiempo de latencia, pero con una tendencia a la baja en el número de esferas enterradas, lo que indica un aumento en la conducta ansiolítica, con relación a las ratas alimentadas con la dieta hipocalórica y control (Jiménez, 2016).

4.2. MONITOREO DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTRIZ (TEST DE CAMPO ABIERTO).

En esta prueba se determina la actividad total que realiza la rata, es decir, la actividad horizontal o ambulatoria y la vertical, durante un periodo de tiempo. La investigación con esta prueba se basa en la medición de la frecuencia y la cantidad de tiempo que el animal pasa en el área central y en el área periférica del campo. Se asume que los roedores siempre van a preferir el área periférica, donde se encuentra menos expuesto. Se espera que los sujetos menos ansiosos pasen más tiempo en el área central y disminuyan la exploración y la locomoción a lo largo de la prueba. Con ayuda de esta prueba se evalúan los efectos que tiene el consumo de una dieta hipocalórica y una hipercalórica respecto a la actividad motora y conductual del roedor (Prut, 2003).

El método consiste en introducir de manera individual a las ratas durante un periodo de 5 minutos a un Mostrador Automático de Actividad, que consta de una cámara de poliacrilato por la cual pasan series de rayos infrarrojos; cada vez que la rata pasa a través de ellos, un sensor lo detecta y registra el evento contabilizando las veces en que la rata se levanta, acicala y/o se desplaza dentro de la cámara. Los datos se recopilan con ayuda de un software y se analizan en intervalos de un minuto para cuantificar el número total de transiciones y la actividad locomotriz. Para recabar evidencia experimental se realiza una videograbación durante el tiempo que permanece la rata en la cámara (Bustamante, 2012).

El test del campo abierto permite a los roedores exponerse de una forma más directa en la parte central de la cámara y protegerse en las zonas periféricas próximas a las paredes. El aumento de la actividad exploratoria sugiere una disminución en el estado de ansiedad; por el contrario, si disminuye la actividad exploratoria y permanece más tiempo en un solo lugar, sugiere un efecto ansiogénico (Heredia, 2013).

En esta prueba, se demuestra que las ratas que se alimentan con una dieta **hipocalórica** muestran una tendencia al alza respecto a la actividad ambulatoria (horizontal) y exploratoria (vertical) y permanecen más tiempo en las orillas de la cámara, lo que indica un efecto ansiogénico (Valdovinos, 2016). Las ratas que se alimentan con una dieta **hipercalórica** muestran una tendencia a la baja respecto a la actividad total; una tendencia al alza a permanecer más tiempo en el centro de la cámara, lo que indica un efecto ansiolítico (Jiménez, 2016).

4.3. MODELO LUZ-OSCURIDAD (WHITE-BLACK).

El modelo luz-oscuridad fue desarrollado por Crawley y Goodwin en 1980 y fue descrito como un modelo para evaluar la ansiedad y los cambios en la conducta ocasionados por la misma (Vogel, 2008).

Este método consiste en una cámara de poliacriato dividida en dos compartimientos: un área ilumina con una luz brillante (área blanca), y otra pintada de negro (área oscura), iluminada con una luz tenue de color rojo, estas áreas se comunican a través de una abertura que se encuentra en un extremo de la pared divisoria. Esto le permite a la rata interactuar entre ambos compartimientos, ya sea para aventurarse y explorar el área blanca o guarecerse en la zona oscura. Cada rata se coloca de manera individual dentro de la cámara y se deja durante un periodo de 10 minutos. Durante ese tiempo se toma video para su posterior revisión; los datos que se analizan son: el tiempo de latencia para ingresar al compartimiento oscuro, cuantificar el número total de transiciones entre cada una de las áreas y el tiempo total transcurrido en cada compartimento (Valdovinos, 2016).

Se considera que los animales que presentan un mayor grado de ansiedad tienden a pasar menos tiempo en la zona con luz brillante y permanecen más tiempo en el compartimiento oscuro; mientras que las ratas menos ansiosas permanecerán más tiempo explorando el área

blanca (Heredia, 2013; Bourin, 2003). Otros indicadores de ansiedad más utilizados en este modelo son: el número de transiciones entre los compartimentos y el tiempo que el animal pasa en cada compartimento; el número de micciones y defecaciones.

En esta prueba, se demuestra que las ratas que se alimentan con una dieta **hipocalórica** muestran una tendencia a la baja en la permanencia en el área blanca respecto a la zona oscura, lo que indica que las ratas presentan una respuesta ansiógena. Se observa una disminución en el número de transiciones de un área a otra y una tendencia a permanecer más tiempo en el área oscura (efecto ansiogénico); se presenta un aumento en el número de levantamientos (efecto ansiogénico); aumenta la tendencia a acicalarse dentro del área oscura (efecto ansiogénico) (Valdovinos, 2016). Las ratas que se alimentan con una dieta **hipercalórica** muestran una tendencia a la baja en la permanencia en el área oscura respecto a la zona blanca, lo que indica que las ratas presentan una conducta ansiolítica. Se observa un aumento en el número de transiciones de un área a otra y permanecer más tiempo en el área blanca (conducta ansiolítica). Se presenta una disminución en el número de levantamientos (efecto ansiolítico). Aumenta la tendencia a acicalarse dentro del área blanca respecto a las ratas alimentadas con una dieta hipocalórica (efecto ansiolítico), (Jiménez, 2016).

4.4. PRUEBA DE ESFUERZO EN CUERDA TIRANTE.

Esta prueba se utiliza para evaluar la pérdida de la función muscular motora, el estado físico y nutricional del individuo, por lo que la deficiencia de energía en la dieta tiene también un efecto colateral en las ratas, donde se presenta debilidad muscular.

Se toma a la rata de la base de la cola y se coloca sobre la cuerda suspendida entre dos postes, para que pueda tomarla con los miembros torácicos, una vez que la rata se sujeta, se coloca de forma perpendicular a la cuerda y se suelta de la cola, de tal manera que la rata quede suspendida de la cuerda.

Se evalúa cuánto tiempo tarda la rata en sujetar la cuerda con los miembros pélvicos. En el caso de que no pueda sostenerse de la cuerda o solo se sostenga con uno de los miembros, se considera que presenta debilidad muscular. Se considera negativo si el animal se sostiene con uno de los miembros torácicos, o bien cuando presenta debilidad en los miembros pélvicos que dificulta e incluso impide el enderezamiento. (Jiménez, 2016).

5. CONCLUSIONES.

La ansiedad es un proceso adaptativo que tiene manifestaciones conductuales, cognitivas y fisiológicas; se presenta en situaciones de tensión generalizada, con la finalidad de preparar al organismo ante un desafío y de esta manera sobreponerse a la situación sin provocar cambios significativos en el organismo y mantener la homeostasis (Cedillo, 2017; Lowry, 2005; Rodríguez, 2008; Castillo, 2009).

El cerebro necesita un aporte de nutrientes para mantener las funciones cognitivas y su buen funcionamiento en general. Los lípidos y ácidos grasos, en particular, se incorporan a la estructura del sistema nervioso central y cumplen roles funcionales: estimulan el desarrollo, la migración y la diferenciación de las células nerviosas; tienen efecto sobre las funciones neuronales, también participan en la creación de sinapsis (sinaptogénesis), recubren los axones neuronales, tienen una relación directa en el ensamblaje de las proteínas de señalización en las membranas, están involucrados en la neurogénesis y los procesos cognitivos y los relacionados con la memoria; (González, 2016; Jiménez, 2016).

La composición de los lípidos de membrana y de las estructuras del sistema nervioso en general, cambia en consecuencia al consumo de lípidos y ácidos grasos en la dieta. Esto puede contribuir a adaptaciones del comportamiento funcional, pero también pueden funcionar como vías para la patogénesis de trastornos mentales como el estrés y la ansiedad (González, 2016; Jiménez, 2016; Müller, 2015). Por lo tanto, se puede concluir que, ratas alimentadas con dietas hipercalóricas, alta en lípidos y ácidos grasos tienden a manifestar menor efectos ansiosos (efecto ansiolítico), debido a que el consumo de este tipo de dietas ayuda a mantener en buen estado las estructuras del sistema nervioso relacionadas con la ansiedad (Jiménez, 2016); mientras que las ratas que son alimentadas con dietas hipocalóricas, deficientes en lípidos y ácidos grasos tienen el efecto contrario (ansiogénico), (Valdovinos 2016).

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Aluja, Aline S. de. (2011). Bienestar animal en la enseñanza de Medicina Veterinaria y Zootecnia: ¿Por qué y para qué?. *Veterinaria México*, 42(2), 137-147.
2. Arvizu TL, Télles RR. (2016). Bienestar animal en México. Un panorama normativo. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México.
3. Aston Jones G, Chaing C. and Alexinsky T. (1991). Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance. *Progress in Brain Research* 88:501-520.
4. Bados, A (2015). Trastorno de Ansiedad Generalizada Guía para el terapeuta. España: Síntesis S A.
5. Beck, A, Emery, G & Greenberg, R (2014). Trastornos de Ansiedad y Fobias Una perspectiva cognitiva. España: Desclée de Brouwer, SA.
6. Bourin, M. y M. Hascoet (2003). The mouse light/dark box test. *Eur. J. Pharmacol.* 463(1-3): 55-65.
7. Bourin, M., B. Petit-Demouliere, B. N. Dhonnchadha y M. Hascoet (2007). Animal models of anxiety in mice. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 21(6): 567-574.
8. Bustamante G. R. (2012). Cernimiento neurofarmacológico de dos análogos de la melanina en ratón de la cepa CD1. Tesis para obtener el grado de doctorado. Escuela Superior de Medicina, IPN. México, D. F.
9. Bustamante G. R., Gómez M. A., Naranjo R.E., (2010). Manual para el uso y manejo de la rata y el ratón como animal de laboratorio, Facultad de Química, UNAM. México, D. F.
10. Camargo B. (2010). Estrés, Síndrome General de Adaptación o Reacción General de Alarma. *Rev Méd Cient* [Internet]. 8 de agosto de 2010 [citado 2 de junio de 2022];17(2). Disponible en: <https://www.revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/view/103>

11. Carbajal A, (2005). Manual de nutrición y dietéticas. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense. Madrid, España.
12. Cascardo, E & Resnik, P (2005). Trastorno de Ansiedad Generalizada Bases para el diagnóstico y tratamiento del paciente con preocupación excesiva. (1a ed.). Buenos Aires, Argentina: Polemos S A.
13. Cedillo, IB. (2017). Generalidades de la neurobiología de la ansiedad. Universidad Nacional Autónoma de México. Rev Elec Psic Izt.; 20, No 1: 239-251.
14. Cía, A.H (2007). La ansiedad y sus trastornos, Manual didáctico y terapéutico. (2ª ed.). Buenos Aires, Argentina: Polemos S A.
15. CONICYT, (2009). Comité Asesor de Bioética. 4to Taller de Bioética. “Aspectos Bioéticos de la Experimentación Animal”. FONDECYT.
16. Corral de Eusebio, B. (2008). Conceptos de estrés relacionados con fisioterapia. Revista Iberoamericana de Fisioterapia y Kinesiología, 11(1), 39–47.
17. Cortés Romero, Celso Enrique, Escobar Noriega, Alejandra, Cebada Ruiz, Jorge, Soto Rodríguez, Guadalupe, Bilbao Reborado, Tania, & Vélez Pliego, Marcela. (2018). Estrés y cortisol: implicaciones en la ingesta de alimento. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 37(3), 1-15. Recuperado en 27 de julio de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002018000300013&lng=es&tlng=es.
18. Cortina A. (2016). Bioética para el siglo XXI: construyendo esperanza. Revista Iberoamericana de Bioética. No 01 / 01-12.
19. Court, J., Garcia, A. (1997). Locus coeruleus: Aspectos fisiológicos y clínicos; Depto de Neurología - Escuela de Medicina - Pontificia Universidad Católica de Chile.
20. Cryan J., Holmes A. (2005). The ascent of mouse: advance in modeling human depression y anxiety. Nature publishing group. 4(9):775-90.
21. CICUAL, 2017. Disposiciones Generales del Plan Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. Facultad de Química, UNAM. https://quimica.unam.mx/wp-content/uploads/2017/01/CICUAL_FQ_revisado.pdf

22. Durón S, Elsee Carolina; Cruz, José Luis (2013). Ácidos grasos y su papel en la función cognitiva. *Revista Hondureña del postgrado de psiquiatría*. Enero-Julio 88-97.
23. Fernández Castillo A y Gutiérrez, R. M. (2009). Atención selectiva, ansiedad, sintomatología depresiva y rendimiento académico en adolescente. *Electronic Journal of Research in Educational Psychology*. 7 (1), 49-76
24. Foote SL, Berridge C.W., Adams LM and Pineda JA, (1991). Electrophysiological evidence for the involvement of the locus coeruleus in alerting, orienting and attending. *Progress in Brain Research* 88: 521-532, 1991.
25. Galindo Maldonado FA, Orihuela Trujillo A, (2004). *Etología Aplicada*. México DF: Ed. UNAM.
26. García, D. (2009). *Fundamentación y enseñanza de la bioética*. El Búho. Santa Fe de Bogotá, D.C.
27. Gómez González, B; Escobar, A. (2002). Neuroanatomía del estrés. *Rev Mex Neuroci* 2002; 3(5): 273-282.
28. Gómez B. G. (2007). Neurofisiología de la ansiedad, versus la angustia como afecto que se siente en el cuerpo, *Informes Psicológicos*, 9: 101 – 119.
29. Góngora M, M. (2010). Reconocimiento y manejo del distrés, sufrimiento y dolor en animales de laboratorio: una revisión. *Fundación Universitaria Konrad Lorenz, Colombia*; Vol. 17, No. 2.
30. González Horacio F, Visentin Silvana. *Nutrientes y neurodesarrollo* (2016). Lípidos. Actualizar. Arco. plata. pediatra. [Internet]. octubre de 2016 [consultado el 20 de julio de 2022]; 114 (5): 472-476.
31. Gould D; G Reeleaf, C. y Krane, V. (2002): Arousal anxiety and sport behavior. En T. Horn (Ed.) *Advances In Sport Psychology*. (2ª Edition) (pp.207-241), Champaign III: Human Kinetics.
32. Heredia, L. (2013). Validez del laberinto circular elevado como modelo animal de ansiedad en estudios toxicológicos. Dialnet. [online] Available at: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=82648> [Accessed 17 Nov. 2020].

33. Hernández, S. (2006). El modelo animal en las investigaciones biomédicas. Facultad de Medicina (UdelaR), BIOMEDICINA, 2 (3) - 252-256.
34. Ibarra E. (2006). Una nueva definición de "dolor": un imperativo de nuestros días. *Rev Soc Esp Dolor*; 13: 65-72.
35. Kinlein, S. A., Phillips, D. J., Keller, C. R., & Karatsoreos, I. N. (2019). Role of corticosterone in altered neurobehavioral responses to acute stress in a model of compromised hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Psychoneuroendocrinology*, 102, 248–255. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.010>
36. James, J., Rang, H. and Dale, M., 2016. Rang y Dale farmacología. 8th ed. Barcelona: Elsevier.
37. Jiménez López, R.E (2016). Evaluación del impacto en la conducta (ansiolítica o ansiogénica) por el consumo de dos dietas lipídicas en ratas cepa Wistar de 45 días de edad . Ciudad de México.
38. Lamprea M. R., Cardenas F. P., Vianna D. M., Castillo V. M., Cruz-Morales S. E. & Brandão M. L. (2002) The distribution of fos immunoreactivity in rat following freezing and escape responses elicited by electrical stimulation of the inferior colliculus. *Brain Research*. 950: 186-194.
39. Landgraf, R. and Wigger, A. (2002). *Behavior Genetics*, [online] 32(5), pp.301–314. Available at: <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1023%2FA%3A1020258104318> [Accessed 13 Mar. 2021].
40. Lawther, A. J., Flavell, A., Ma, S., Kent, S., Lowry, C. A., Gundlach, A. L., & Hale, M. W. (2018). Involvement of Serotonergic and Relaxin-3 Neuropeptide Systems in the Expression of Anxiety-like Behavior. *Neuroscience*, 390, 88–103.
41. Lister, R. G. (1987). The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology* 92(2): 180-185.

42. Lowry, C. A., Johnson, P. L., Hay-Schmidt, A., Mikkelsen, J., & Shekhar, A. (2005). Modulation of anxiety circuits by serotonergic systems. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 8(4), 233–246. <https://doi.org/10.1080/10253890500492787>
43. Lynn A., Glen O., Pritchett-Corning K., Mark W, editors (2015). *Laboratory Animal Medicine*. 3rd. Edition. Academic Press: Elsevier Inc.
44. Martín GO (2016). *Etología y comportamiento animal: principios de bienestar animal [Libro digital, PDF] 1a edición para el alumno - San Miguel de Tucumán: Universidad Nacional de Tucumán. Facultad de Agronomía y Zootecnia.*
45. Murphy, Michelle and Mercer, Julian G. (2013). “Diet-Regulated Anxiety,” *International Journal of Endocrinology*, Article ID 701967, 9 pages. <https://doi.org/10.1155/2013/701967>.
46. Morris, LS; McCall, JG; Charney, DS; Murrough, JW. (2020). The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. *Brain and Neuroscience Advances* Volume 4: 1–18.
47. Mrad de Osorio, A. (2006). Ética en la investigación con modelos animales experimentales. Alternativas y las 3 RS de Russel. Una responsabilidad y un compromiso ético que nos compete a todos. *Revista Colombiana de Bioética*; enero-junio; 1(1):163-183.
48. Müller C.P., Reichel M., Muhle C., Rhein C., Gulbins E., Kornhuber J., (2015). *Brain membrane lipids in major depression and anxiety disorders* *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* Vol. 1815, No. 8, pp. 1052-1065.
49. Nadal, R. y Armario, A. (2010). Mecanismos de susceptibilidad al estrés. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 27 (3), 117–124. doi: 10.1016 / j.hipert.2009.05.008
50. Nutt D. J. Malizia A. L. (2001) New insights into the role of the GABA_A benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 179: 390-396.
51. Ocaña Méndez, M. C. (2019). Síndrome de adaptación general. *EA, Escuela Abierta*, 2(1), 41–50. Recuperado a partir de <https://new-ea.ceuandalucia.es/index.php/EA/article/view/193>

52. OIE Organización Mundial de Sanidad Animal, (2013). Código sanitario para los animales terrestres. Capítulo 7.8. Utilización de Animales en la investigación. http://www.oie.int/index.php?id=169&L=2&htmfile=chapitre_aw_research_education.htm
53. Ohl, F. (2005). Animal models of anxiety. *Handb. Exp. Pharmacol.*(169): 35-69.
54. Pagés, Sergio. (2007). Trastorno de Ansiedad Generalizada. *Revista Argentina de Clínica Psicológica*, vol. XVI, núm. 1, abril, pp. 89-94. Fundación Aiglé. Buenos Aires, Argentina.
55. Perez de la Mora Miguel, (2003). ¿Dónde y cómo se produce la ansiedad: sus bases biológicas. *Revista ciencia*, abril-junio, pp 16-28.
56. Prut, L & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology*, 463, 3-33.
57. Radford, K.D., Park, T.Y., Lee, B.H., Moran, S., Osborne, L.A. and Choi, K.H. (2017). Dose-response characteristics of intravenous ketamine on dissociative stereotypy, locomotion, sensorimotor gating, and nociception in male Sprague-Dawley rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, [online] 153, pp.130–140. Available at: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0091305716303264#bb0210> [Accessed 13 Mar. 2021].
58. Ramón Arbués, Enrique, Martínez Abadía, Blanca, Granada López, José Manuel, Echániz Serrano, Emmanuel, Pellicer García, Begoña, Juárez Vela, Raúl, Guerrero Portillo, Sandra, & Sáez Guinoa, Minerva. (2019). Conducta alimentaria y su relación con el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio en estudiantes universitarios. *Nutrición Hospitalaria*, 36(6), 1339-1345. Epub 24 de febrero de 2020. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.02641>
59. Reinholz, A., Hornostaj, S. and Osiński, J. (2019) ‘Behaviour as direct measure of animal welfare - the effect of strain, social stressors and stroboscopic illumination on rat (*Rattus norvegicus*) behaviour under high-versus low-anxiety conditions’, *Animal Science Papers & Reports*, 37(2), pp. 209–226. Available at:

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=136871220&lang=es&site=eds-live> (Accessed: 22 February 2021).

60. Rendon A. (2011). DHA y funcionamiento cerebral: beneficios. *Revista Mexicana de Neurociencia*. Vol. 12 No. 6, pp. 336-372.
61. Reyes Ticas, J. A. (2010). *Trastornos de ansiedad guía práctica para diagnóstico y tratamiento*. Trastornos de ansiedad.
62. Rodríguez Correa, P (2008). *Ansiedad y sobreactivación*. España: Desclée de Brouwer, SA.
63. Rodríguez Pablo (2008), *Ansiedad y sobreactivación*. Desclee de Brouwer, España.
64. Rodríguez Solis, G. (2019) *Manual para el cuidado y manejo ético de animales de laboratorio (ratón, rata y conejo) para investigación y docencia*. Available at: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02029a&AN=tes.TES01000797388&lang=es&site=eds-live> (Accessed: 22 May 2021).
65. Romero Fernandez Wilber, Batista-Castro Zenia, De Lucca Marisel, Ruano Ana, García-Barceló María, Rivera-Cervantes Marta et al . (2016). El 1, 2, 3 de la experimentación con animales de laboratorio. *Rev. Perú. med. exp. salud pública* [Internet]. [citado 2019 Oct 28] ; 33(2): 288-299. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342016000200015&lng=es. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2016.332.2169>.
66. Salvador Castillo, José Jesús. (2012). "Ansiedad : una propuesta de taller". (Tesis de Licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, México. Recuperado de <https://repositorio.unam.mx/contenidos/262866>
67. Sanders S. K. y Shekhar A. (1995) Regulation of anxiety by GABA_A receptors in the rat amygdale. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 52: 701-706.
68. Schneiderman, N., Ironson, G., & Siegel, S. D. (2005). Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annual review of clinical psychology*, 1, 607–628. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141>
69. Sierra, J.C, Ortega, , V & Zubeidat, I. 2003. Ansiedad, angustia y estrés: tres conceptos a diferenciar. *Revista mal-estar e subjetividade*. 3(1), pp. 11-60.

70. Valdovinos Ayala, C (2016). Evaluación de la conducta (ansiedad) por el consumo a largo plazo de dietas hipocalóricas a temperaturas de 40°C y 50°C, deficientes de vitamina C en ratas cepa Wistar (45 días). Cuautitlan Izcalli, Ciudad de México.
71. Valenzuela B., Alfonso, & Nieto K., Susana. (2003). Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual. *Revista chilena de pediatría*, 74(2), 149-157. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062003000200002>
72. Vanda CB. (2012). La bioética en el trato de los animales destinados a la investigación a la investigación y la enseñanza (BADIE). *Gaceta CONBIÉTICA*. NOV 2012; II(&); 12-13
73. Velazquez Miranda, E (2 Junio 2015). Efecto de la lesión del núcleo reticular del tálamo sobre la conducta de ansiedad en ratas. México, DF: .
74. Vogel H.G. (2008), *Drug discovery and evaluation pharmacological assays*, editorial Springer-Verlag, New York.
75. Wolfwsohn S, Lloyd M. (2013). *Handbook of laboratory animals management and welfare*. 4 edit. Uk: Wiley-Blackwell.
76. Yoshida, M., Takayanagi, Y., Inoue, K., Kimura, T., Young, L. J., Onaka, T., & Nishimori, K. (2009). Evidence That Oxytocin Exerts Anxiolytic Effects via Oxytocin Receptor Expressed in Serotonergic Neurons in Mice. *Journal of Neuroscience*, 29(7), 2259–2271. doi:10.1523/jneurosci.5593-08.2009.