



# Universidad Nacional Autónoma de México

## Facultad de Estudios Superiores Iztacala

"El Papel del Estrés en la Neofobia y su Atenuación"

T E S I S   
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA   
P R E S E N T A (N)

**Jonathan Yahel Salas Quiñones**

Director:  Dr.  **Gabriel Roldán Roldán**

Dictaminadores: Dra.  **Georgina Leticia Alvarez Rayón**

Dra.  **Alejandra Mondragón Maya**



Facultad de Estudios Superiores  
**IZTACALA**

Los Reyes Iztacala, Edo de México, 23/02/2024



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 en primer lugar a **Dios**, por su cobijo y guía desde el primer día que la pasión por el mundo de la ciencia me lleno de motivación, y cuando no sabía a donde ir, acudía a él, quien sin una sola palabra encontró como guiarme.

A mi madre, Aida, quien desde el momento en el que nací no dejo de apoyarme y hacerme sentir suficiente para cumplir mis sueños, ayudándome en todo para que fuera así, dándome día a día los ánimos y recordándome que podía con todo, sanándome con un beso y cuando estamos lejos, con una llamada; este es un documento científico, y tengo las pruebas para decir que es la mejor mama del mundo; a mi padre, Moisés, quien me dio la lección más importante de mi vida: “Hijo, en lo que sea, pero el mejor”, y desde entonces, no dejo de esforzarme, siendo el mi ejemplo de como cuando algo te apasiona, no tienes pretexto para poder llegar a lo más alto; el estando trabajando en cada vez más estados, jamás dejo de atender el teléfono, siempre estuvo presente, aun sin estar. A los dos en conjunto, por seguir confiando en mi cuando, ni yo, lo hacía. Esto es para ustedes únicamente.

A mi compañera de vida 5 años, Jessica, quien no ha dejado ni un solo día de ser la luz más brillante dentro de lo oscuro del espacio, mi “Cefeida”; la primera persona que me dio el correo que cambiaría mi vida por completo, aunque ella ya me la había cambiado antes de eso. Nunca dejaba escapar ninguna oportunidad para hacerme saber lo lejos que había llegado, cada vez que me sentía exactamente en el mismo sitio. La persona más inteligente que conozco, que, aunque jamás pueda alcanzar, me hace mejor cada día seguirlo intentando para que su mano nunca me suelte.

A mis malos, los más duros, los más listos, los mejores. A J Wigga (Diego), la persona más leal que conozco en el mundo, quien pararía la bala frente a cualquier amigo, no por salvarlo, sino por lo que significa su amistad; ha sido un gusto coincidir contigo, y lo seguiré siendo cuando logres tus sueños porque sé que así será. A Sentimiento Futura (José), quien ha sido la persona más cercana a mi desde que nos conocimos, tuve la bendición de que mucha gente se preocupaba por cómo me sentía, pero él no solamente se preocupó por eso, se preocupó por quien era yo en verdad, y ni un solo día me ha dejado solo. A Alain Loyola, mi mejor amigo, quien me dio la calma de saber que mi tormenta estaba en otro suelo, y con quien siempre basto una sola mirada para sanarme el corazón, un solo “te entiendo” para que el pecho dejara de sentirse roto. A Romeo (Eduardo), quien cada año me dice que este será nuestro año, y sorpresivamente, siempre es así; una de las personas

que desborda talento por cada poro, y que, si me esfuerzo tanto, es porque él ha creído mucho en mí, y quiero estar con él, el día que él se sienta realizado, porque sé que en ese momento habrá dejado una huella gigantesca que me muero por ver. A Trinidad, fue el último que conocí de todos, pero que de repente cada que volteaba a ver el celular ya había un mensaje de él para vernos, me hizo saber que, aunque yo no disfruto estar conmigo, el por alguna razón sí, y con quien espero seguir festejando cada triunfo en una salida de improvisado, de esas que nunca acaban mal y que siempre quedan cosas por contarnos.

Los amo.

Los primeros investigadores que quiero que estén en estos agradecimientos son el Dr. Glustein y la Dra. Méndez; quienes fueron los primeros en confiar en mí, que vieron al chico que tenía sueños más grandes que el mismo y no sabía ni siquiera como empezar a estudiar. Jamás olvidare los primeros días que conviví con ellos y me daba cuenta de lo increíbles investigadores que son, sin embargo, no pasaron más de dos semanas para que cada vez que mencionaba que tomaba clases de oyente y estaba en su laboratorio me preguntaran: “¿De verdad estas con ellos? Son los mejores en genética”, no puedo creer el honor de haber sido formado en biología molecular por los mejores en ello; que el Dr. Glustein me enseñó que es un nucleótido y la Dra. Méndez a usar una micropipeta. Siempre en mi corazón.

Al Dr. Roldan, quien fue mi guía durante todo el proyecto de investigación, confió en mis ideas y me ayudo a ejecutarlas, ha sido un honor trabajar con uno de los mejores historiadores de México, quien me tuvo toda la paciencia del mundo y nunca dejó de confiar en mí y en mis sueños. Para mí era y es impresionante como no había pregunta que no supiera responder con la elegancia que la ciencia siempre guarda en todos sus mecanismos. Gracias, por tanto.

Al Dr. Pascal, quien a pesar de no ser su alumno oficialmente nunca dejó de ver por mí y por mi trabajo, siempre tuvo un momento para ayudarme y para mí era un honor cuando me presentaba como su alumno, agradezco infinitamente su ayuda y apoyo. Poder escuchar sus explicaciones acerca de los mecanismos moleculares de la memoria hacia que mi sueño por la investigación en esa área creciera más y más, hasta en algún momento poder ser igual de inteligente que él.

A la Dra. Mara, que me recibió en su laboratorio sin ningún pretexto para que pudiera continuar con mi proyecto de tesis, nunca olvidare como antes de irse siempre me preguntaba si necesitaba algo, así como lo hacía con sus demás alumnos, me hizo sentir

en casa después de que me quedara sin ningún lugar para concluir mis experimentos, ha sido un honor poder aprender de una de las cronobiologas más increíbles de México.

A Norberto, quien fue el primer alumno con el que conviví en el laboratorio y no solo eso, tuvo la paciencia para guiar el primer proyecto en el que estuve, además de explicarme los mecanismos fisiológicos de lo que hacíamos como el gran médico que es, hacia espacios y tiempo para explicarme más cosas, desde física hasta biología, fue una grande inspiración para mí.

A Jorge, quien desde que el Dr. Roldan le dijo “échale un ojo a Yahel”, no solamente siempre estuvo para ayudarme a desarrollar mi primera idea, también me enseñó y guio durante todo el camino, además de volverse un amigo muy cercano con quien termine compartiendo varias aventuras.

A la Dra. Del Bosque y a la Maestra Mayra, por entender el sueño del psicólogo que quería hacer biología molecular, y ayudarle a dar el siguiente paso para lograrlo.

A todos y todas quienes confiaron en mí, no voy a decepcionarlos.

## INDICE

Introducción.....	1
Psicología Científica.....	1
Neurobiología y el Estudio de la Conducta.....	2
Neurobiología y el Estudio de la Memoria.....	10
Neofobia.....	18
Mecanismos Fisiológicos y Psicológicos del Estrés.....	19
Marco Teórico.....	24
Objeto de Estudio.....	32
Justificación y planteamiento del problema.....	32
Objetivo General.....	32
Objetivos Específicos .....	32
Hipótesis.....	33
Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.....	33
Método.....	34
Resultados.....	36
Discusión.....	39
Conclusión.....	41
Referencias .....	42

## INTRODUCCIÓN

### La psicología científica

En la psicología existen diferentes enfoques que permiten el estudio de la conducta, entre ellos el cognitivo-conductual, gestalt, humanista, etc. (Los 9 Tipos de Terapia Psicológica, s.f.). Sin embargo, los enfoques psicológicos basados en evidencia (es decir, que utilizan el método científico) explican la conducta estudiando la interacción de un individuo (u organismo) con estímulos específicos (Cuadra, s. f.). Bajo estas especificaciones, uno de los primeros descubrimientos que sentó las bases para el estudio de la conducta fue de Ivan P. Pavlov, fisiólogo ruso que se encontraba estudiando la fisiología digestiva en modelos animales, específicamente en perros, cuando descubrió lo que posteriormente se conocería como conducta refleja; él y su equipo descubrieron que con solo colocar el plato de comida frente a un perro, éste comenzaba a secretar jugos gástricos y a producirse salivación; la conclusión a la que llegó es que debía existir algo más que un reflejo fisiológico, al que llamó “reflejo psíquico”, y en algunas ocasiones se refería a él como “reflejo condicionado”. Para que éste pudiese presentarse, es necesaria la repetición sistemática de un estímulo para que el organismo en cuestión se familiarice con él, resultando en un proceso de aprendizaje, de manera que solamente baste estar expuesto al contexto para que se presente la conducta refleja (Pavlov, 1997).

En el caso de los perros de Pavlov, su equipo de investigación utilizó estímulos olfativos, auditivos, visuales y táctiles, como los que actualmente se conocen como “estímulos neutros”, que precisamente se consideran así, debido a que no generan una respuesta en específico (Cansado et al., 2015), los cuales fueron presentados antes del estímulo incondicionado, que se define como aquél que genera una respuesta biológica no aprendida (Balmaseda et al., 2010), que en este caso era comida. Tras una serie de repeticiones, el estímulo neutro avisaba de la presencia del estímulo incondicionado, volviendo al estímulo neutro un estímulo condicionado (Vargas-Mendoza, 2006), formando un aprendizaje asociativo en el animal; a esto se le conoce como condicionamiento clásico.

Otro de los principales exponentes en esta área fue B. F. Skinner, quien abogó por la idea de que el psicólogo debía relacionar los datos observables de la conducta con el entorno en donde estos sucedían, llegando a la conclusión de que el comportamiento de un organismo se rige por sus consecuencias. Cuando se realiza una acción y se obtiene alguna recompensa (lo que sería conocido como reforzador), dicha acción tendrá mayor probabilidad de repetirse. Es de esta manera que existen reforzadores positivos y negativos; el primero aumenta la

probabilidad de que la conducta reforzada se mantenga, mientras que el segundo aumenta la probabilidad de evitar que esta conducta se repita. A partir de lo anterior surge la teoría conocida como “condicionamiento operante” (Agudelo y Guerrero, 1973).

Sin embargo, no está demás mencionar que la teoría del condicionamiento operante, así como la del condicionamiento clásico, lleva consigo un trasfondo teórico e histórico sumamente amplio, que escapa de los objetivos del presente documento.

Es a partir de estos modelos, y muchos aportes más a lo largo de la historia (Torres, s.f.), que la psicología comienza a aproximarse a los procesos que le permiten a la ciencia conocer sus objetos de estudio de manera formal y sistemática. Por ejemplo, para la recopilación de datos que permite dar una explicación coherente al fenómeno conductual, los psicólogos utilizan mediciones, estableciendo parámetros para los comportamientos, lo que permite su cuantificación; sin embargo, en ocasiones no es posible hacerlo de manera directa, por lo que se opta por indicadores indirectos. Tras realizarlo y proponer relaciones causa-efecto, se pueden hacer predicciones de ciertos comportamientos (Universidad de Jaen, 2005), tal como se hace en otras disciplinas.

## **Neurobiología y conducta**

El análisis de la conducta a través de modelos científicos no es exclusivo de la psicología, ya que otras disciplinas del campo han avanzado en ese sentido; una de ellas es la neurobiología, la cual tiene como objeto de estudio los mecanismos que le permiten al sistema nervioso regular el comportamiento (Dávila, 2010), debido a que en él se encuentran regiones anatómicas, así como poblaciones y subpoblaciones celulares que tienen la capacidad de responder a ciertos estímulos de una manera muy precisa. Un organismo recibe una gran cantidad de información que es sensada a través de los receptores sensoriales encargados de ello, para su análisis en las regiones de procesamiento, y de esta manera tener la capacidad de responder a ellos. Estas respuestas pueden ir desde un pestañeo, hasta un proceso cognitivo sumamente complejo (Gutiérrez, 2015).

El sistema nervioso está encargado de una amplia gama de funciones, desde las más simples como la percepción de estímulos, la contracción muscular, el procesamiento visceral, la secreción de hormonas (Universidad Católica del Cuyo, s. f.), hasta las más complejas como razonar, predecir, tomar decisiones, etc. La manera mediante la cual es capaz de realizar estas funciones es regulando la actividad de otros sistemas y órganos, coordinando su interrelación y permitiendo la interacción con el exterior (Tortosa y Reiriz, s. f.).

El sistema nervioso se encuentra dividido en dos grandes sistemas: el Sistema Nervioso Central (SNC), conformado por el cerebro y la médula espinal; y el Sistema Nervioso Periférico (SNP), el cual comprende los nervios craneales, que son los que dan sensibilidad y movimiento al cuello y el rostro (Contributor, 2022), los nervios espinales, que se encargan de transmitir la información del entorno al cerebro, así como de llevar la información de las respuestas motoras que se han decidido ejecutar (Laguna, 2023), y los ganglios periféricos, los cuales son conjuntos de tejido nervioso, localizado fuera del SNC, por donde pasa la información de los nervios espinales (Aguilar-Morales, 2011).

Estas capacidades del sistema nervioso son esenciales para la supervivencia de los organismos (Clegg, 2014), y el estudio de sus mecanismos puede ir desde un análisis molecular y bioquímico, a través del estudio de los genes y las proteínas dentro del cerebro, pasando por el nivel celular, para evaluar la morfología y las propiedades fisiológicas de las neuronas dentro del sistema nervioso; análisis sistémico, para entender la manera en que los patrones de conectividad del cerebro dan lugar a conductas; análisis cognitivo, donde los científicos interesados en los procesos mentales superiores tratan de entender cómo el cerebro interviene en el lenguaje, la atención, la conciencia de sí mismo, etc.; y, por último, análisis social, donde se trata de comprender neurobiológicamente las interacciones sociales (Gaskin, 2019).

Es así que la neurobiología ha ayudado al entendimiento de la conducta, con avances en el tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas como la depresión y, gracias al desarrollo de modelos animales, se ha encontrado una participación importante de las hormonas del estrés, de los factores neurotróficos y las citosinas en el desarrollo de esta enfermedad (Stepanichev et al., 2014). Además, tras haber encontrado que existe una alteración en los niveles de serotonina, norepinefrina y dopamina en personas con sintomatología depresiva, se pusieron en marcha investigaciones que permitieron el desarrollo de fármacos que impiden la recaptación de la serotonina, ayudando a mejorar los síntomas relacionados con esta enfermedad (Dean y Keshavan, 2017). A nivel neuroanatómico también se han encontrado algunas estructuras que se ven afectadas debido al fenotipo depresivo, por ejemplo Qi et al. (2020), con base en la evidencia de que el fenotipo depresivo disminuye el tiempo de exploración en ratas (Nestler et al., 2002), encontraron que este fenómeno es debido a una reducción en la frecuencia de disparo entre la CPF-amígdala en comparación con el grupo control a través de ondas theta (sin fenotipo depresivo); sin embargo, no se encontró diferencia con respecto a la comunicación amígdala-CPF entre el grupo con fenotipo depresivo y el control; esto sugiere que no solamente hay estructuras que

promueven conductas específicas relacionadas con la depresión, sino que también la direccionalidad de esa comunicación es relevante.

Chang and Grace (2014) reportaron que tras 8-12 semanas del modelo de depresión mediante estrés impredecible, los sujetos mostraron una reducción en la cantidad de neuronas dopaminérgicas en el Área Tegmental Ventral (ATV), un área involucrada en la motivación (Masullo & Tripodi, 2019), por lo que se vuelven menos susceptibles a la búsqueda de reforzadores; este efecto fue impedido al inhibir las conexiones entre la amígdala y el globo pálido ventral, por lo que se piensa que debe haber alguna interacción entre estos dos fenómenos.

Sin embargo, no solamente se ha observado el papel de diferentes mecanismos cerebrales, un trabajo realizado por Pearson-Leary et al. (2019) donde utilizaron un modelo de depresión llamado "Modelo de Derrota Social", en el cual el animal es colocado en la misma caja que un animal mayor y además con previa evidencia de que es agresivo y se deja interactuando cierto tiempo, posteriormente se coloca una reja entre ambos pero permitiendo el contacto visual y que el olor aún se perciba, de esta forma se cuenta el tiempo que el sujeto tarda en colocarse en una posición de "rendición" (supino), cuando la latencia (tiempo que necesita para llegar a esa posición) es larga se habla de un sujeto resiente, sin embargo, cuando la latencia es baja se considera un fenotipo depresivo (Wood et al., 2010). En este trabajo, se encontró que los ratones con menores tiempos de latencia, mostraban un incremento de marcadores pro-inflamatorios en el hipocampo ventral; tras 3 exposiciones al ratón agresivo, los animales con latencia larga disminuyeron la concentración de moleculares relacionadas con la respuesta al estrés (habituaación a la corticosterona), mientras que los animales con latencias cortas no, lo que habla de una incapacidad de modular las respuestas estresoras a nivel fisiológico en los ratones sometidos al modelo de depresión; sin embargo, uno de los hallazgos más interesantes dentro de este estudio es que los animales con latencias cortas presentaron cambios significativos en el microbioma (así se le conoce al conjunto de microorganismos que coexisten con nosotros en algún lugar de nuestro cuerpo como la piel o el tracto gastrointestinal (*Microbiome*, s.f.)), en específico un aumento en la variabilidad de los microorganismos (género, clase y especie), lo que sugiere que el estrés generado por el modelo y que acompaña a la depresión, hace más probables las condiciones para el crecimiento de microbios. En función de dilucidar si las diferencias observadas entre los ratones con latencias cortas y largas dependen de la microbioma, los autores decidieron trasplantar las heces de los animales con latencias cortas a animales sin ningún tipo de tratamiento experimental, observando que en estos últimos, se presenta un aumento en los marcadores pro-inflamatorios en el hipocampo ventral en conjunto con mayor tiempo de

inmovilidad en nado forzado (una prueba de conducta que consiste en dejar a la rata dentro de un cilindro preferentemente de acrílico, lleno de agua a temperatura ambiente y evaluar el tiempo que pasa sin nadar, a eso se le llama tiempo de inmovilidad, entre más tiempo se presente esta conducta se habla de un mayor fenotipo depresivo (Yankelevitch-Yahav et al., 2015)), demostrando que la depresión está vinculada directamente con el microbioma. Respecto a la respuesta inmune, Brás et al. (2022) demostraron en ratas que los individuos que tenían una liberación significativamente mayor de corticosterona durante un episodio estresante, también presentaban anhedonia, junto con una elevada expresión de IBA-1, el cual es un marcador para microglía, célula encargada de la respuesta inmune en el cerebro (Yang et al., 2010), además de un aumento en moléculas relacionadas con la inflamación como mir-342 y TNF-alpha, lo que coincide con literatura previa acerca de que la depresión desencadena procesos pro-inflamatorios inmunológicos (Dantzer et al., 2008). Este estudio demuestra que los organismos con mayor sensibilidad a la señalización fisiológica del estrés, tienen mayor probabilidad de desarrollar un fenotipo depresivo.

Con respecto a la ansiedad, Forro et al. (2022) realizaron un estudio donde reportaron que las ratas con mayor fenotipo ansioso en el laberinto elevado (prueba de conducta que nos ayuda a evaluar el nivel de ansiedad en ratas; consiste en una plataforma en forma de "X" que esta elevada del suelo, dos de los brazos se encuentran abiertos por lo que el animal evitara entrar a ellos debido al miedo innato a las alturas y dos brazos cubiertos donde el animal preferirá estar ya que se siente más seguro; la idea es cuantificar el tiempo que pasan en los 4 brazos, cuando el sujeto pasa menos tiempo en los brazos abiertos en comparación con un grupo control (o más de uno, dependiendo del objetivo del experimento), se habla de mayor ansiedad (Walf & Frye, 2007)), tienen una mayor activación de las neuronas piramidales e interneuronas en el hipocampo ventral, arrojando luz en las subregiones de un mismo núcleo que están encargadas de diferentes conductas. Utilizando la misma prueba, Kalisch et al. (2005) demostraron que los sujetos que pasaban más tiempo en los brazos abiertos, y que por ende era muy probable que tuvieran más ansiedad, tenían un mayor tamaño del hipocampo. Hernandez et al. (2021) demostraron que la serotonina, un neurotransmisor involucrado en muchas conductas con alto contenido emocional (Siegel & Crockett, 2013), juega un papel importante durante la modulación del estrés en el hipocampo; ellos reportaron que la administración de un agonista del receptor 5HT1A, el cual esta acoplado a una proteína Gi (Cortes-Altamirano et al., 2018) y que por ende tiene una actividad inhibitoria (Rehman, 2023), impide el aprendizaje durante el Condicionamiento Aversivo al Contexto (CAC), el cual consiste en emparejar un estímulo que genera aversión con un estímulo neutro perteneciente al contexto (un lugar, un sonido, un olor, etc) (Curzon, 2009); los autores discuten que el hecho de aumentar la resistencia al estrés a través de esta

manipulación farmacológica, no permite la formación de un recuerdo aversivo, no porque impida la memoria, más bien porque el estímulo deja de ser aversivo debido a una reducción en la respuesta ansiogena en respuesta al aumento de la actividad serotoninérgica dada por el tratamiento farmacológico. La noradrenalina, un neurotransmisor que se libera a través del Locus Coeruleus en el tallo cerebral (Breton-Provencher et al., 2021), ha sido descrito como una pieza clave en la modulación de la ansiedad (Baldwin, 2006; Bouras et al., 2023). Esta molécula al ser liberada por un estímulo estresor, llega al hipocampo, donde genera un cambio en la expresión de las proteínas y por ende adquiere un fenotipo diferente en comparación con un sujeto que no ha sido estresado (Privitera et al., 2023), estos estudios sugieren que esta estructura es sensible a los cambios fisiológicos desencadenados por la ansiedad.

La amígdala también juega un papel importante en la modulación de la ansiedad, Moghaddam et al. (2008) demostraron que la administración de un agonista del Ácido gamma-aminobutírico (GABA por sus siglas en inglés), el cual es el principal neurotransmisor inhibitorio del Sistema Nervioso (Hepsomali et al., 2020), aumenta el tiempo que el sujeto pasa en los brazos abiertos del laberinto elevado, lo cual habla de una reducción en los niveles de ansiedad. Un trabajo realizado por Tripathi et al. (2019), demostró que la lesión en la Amígdala Basolateral (AB), aumenta las conductas ansiogénicas en las ratas. Además, el circuito que va desde ATV hacia AB, está relacionado con conductas ansiogénicas, sin embargo no con conductas depresivas (Morel et al., 2022).

Estas dos últimas conductas, depresión y ansiedad, se presentan juntas con cierta frecuencia (*Depression and Anxiety: Can I Have Both?*, 2017; Chang y Grace, 2014)), sin embargo, el entender sus diferencias a nivel fisiológico es importante para tener una idea más clara del tratamiento de ambas; respecto a esto, Zhong et al. (2019) realizaron un estudio donde a través de diferentes procedimientos generaron ratas con un fenotipo depresivo (para ello se usó el modelo de estrés impredecible; el cual consiste en presentar una serie de estresores a lo largo de un tiempo determinado en función de generar un fenotipo depresivo en los animales (Markov & Новосадова, 2022)) y ratas con un fenotipo ansioso (el cual se logra mediante la administración de Freund's adjuvan en las plantas de las patas traseras del animal, lo cual desencadena una respuesta inflamatoria que promueve conductas ansiosas en la rata (Capra et al., 2010)) y evaluaron si existían algunas diferencias a nivel conductual y a nivel fisiológico. Lo que encontraron es que si bien ambos grupos (depresión y ansiedad) pasaban una cantidad de tiempo equivalente en los brazos abiertos del laberinto elevado (descrito previamente), las ratas con fenotipo depresivo consumían menos sacarosa en comparación con las ratas con fenotipo ansioso, además de presentar mayor tiempo de

inmovilidad en nado forzado. Además, la arborización dendrítica del hipocampo, núcleo del que se hablara ampliamente en el siguiente apartado, se ve disminuida en las ratas con fenotipo depresivo, resultados que coinciden con el trabajo realizado por Hu et al. (2022), y sin cambios en las ratas con fenotipo ansioso; la sinaptofisina, involucrada en procesos neurobiológicos importantes como la memoria (Hajjar et al., 2013) también se ve disminuida en las ratas con fenotipo depresivo pero aumentada en las ratas con fenotipo ansioso; por último, el pro-BDNF, molécula que se ha visto involucrada en el proceso del olvido (Kowiański et al., 2017), se vio disminuida en ambos grupos. Este estudio sentó bases importantes para entender las diferencias y similitudes fisiológicas entre ambos padecimientos. Un año después, se reportó que el modelo de depresión ocasionado por estrés, reduce las conexiones axo-dendríticas en la Corteza Prefrontal (CPF) (Csabai et al., 2018), lo que coincide con la disminución en la arborización dendrítica reportada antes (Hu et al., 2022; Zhong et al., 2019).

En el campo de las adicciones, se ha encontrado la activación del circuito de recompensa tras el consumo de ciertas sustancias, como la cocaína, la marihuana, las metanfetaminas, etc., lo cual permitió entender el mecanismo del poder reforzante que tienen y que es clave para el desarrollo de la dependencia (Koob y Valcow, 2016). Además, el poder conocer lo que ocurre en el cerebro ha ayudado a descubrir cómo se relaciona con los demás órganos. Por ejemplo, Gupta et al. (2020) mencionan que existe evidencia de una alteración del eje cerebro-intestino-microbioma que además de promover la obesidad, también está involucrado en la adicción a la comida; de manera que se inhibe la saciedad, se promueve la inflamación y hay una disminución en el autocontrol, debido a un protagonismo del valor hedónico del alimento.

Si bien el estudio de la conducta social y las interacciones sociales es liderado por diferentes disciplinas, como la antropología (Cadenas-Ramos, 2005), la neurobiología ha ayudado también a su entendimiento; por ejemplo, Kolla y Bartolatto (2020) reunieron una gran cantidad de estudios que sugieren que polimorfismos en el gen de la Monoamina Oxidasa A (MAOA), la cual se encarga de degradar a la serotonina, adrenalina y noradrenalina (*MAOA Gene: MedlinePlus Genetics*, s.f.), está presente en sujetos con conductas antisociales, confirmándose tanto en humanos como en modelos animales. A nivel neuroanatómico, se ha visto que la sustancia gris periacueductal, una región ubicada en el tallo cerebral (Mokhtar, 2023) que está relacionada con conductas de crianza materna y conducta sexual en ratas (McCarthy et al., 1991), tiene conexiones que viajan desde la CPF medial que modulan las conductas de acercamiento o evasión social (Franklin et al., 2017). Además, no solamente la CPF tiene un papel relevante en la conducta social, sino que el propio desarrollo óptimo de

la CPF depende de la conducta social en sí; este descubrimiento fue realizado por Bijlsma et al. (2022), quienes encontraron que el aislamiento social en ratas durante su infancia, produce un decremento en las sinapsis inhibitorias de la CPF, mismo que no puede ser restaurado con un protocolo de socialización durante 1 h al día durante la adultez.

Además, en primates se ha encontrado que altos niveles de serotonina están relacionados con proximidad social, juego social, reconciliaciones, etc., mientras que bajos niveles aumentan la agresividad (Young, 2008).

Hemos visto que la neurobiología ha ayudado a entender muchos mecanismos fisiopatológicos, también nos ayuda a entender mecanismos fisiológicos de la conducta en general, por ejemplo, actualmente se sabe que el hipocampo cuenta con las denominadas “células de lugar”, que nos permite orientarnos en lugares que ya conocemos o generar un “mapa mental” de los lugares nuevos con los que tenemos contacto en función de orientarnos en el futuro (Grievess et al., 2020) y que estos disparos tanto en ratas como en ratones están mediados por ondas theta (Mou et al., 2018).

Un estudio realizado por Powell y Redish (2016) donde desarrollaron un nuevo método que permite observar los cambios en las representaciones neuronales de la CPF, demostró que, aunque previamente ya se tenía el conocimiento de que esta región era importante en la toma de decisiones (Euston et al., 2012; Kennerley & Walton, 2011), la CPF realiza cambios que preceden al cambio en la estrategia. Estos resultados ya se había reportado previamente en un estudio que demostró que la CPF medial se activa antes de la ejecución de una conducta que requiere una toma de decisiones en conjunto con la Corteza Orbito (COF) frontal (principalmente esta última), sin embargo, este estudio también reportó que la COF tiene un papel protagónico en la “actualización del valor reforzante”, es decir, cuando la consecuencia esperada de una acción no ocurre, existe una configuración en trazos de la memoria (de estos se hablara más a profundidad en el siguiente apartado), que permiten actualizar la información que se tenía antes, en función de evitar las conductas que no darán como resultado la recompensa esperada (Sul et al., 2010). La CCA, que pertenece a la CPF, se ha visto que también tiene actividad previa a la toma de una decisión en ratones. Esto debido a que en un protocolo de conducta donde las reglas para obtener el reforzador cambian a lo largo de la prueba, la CCA se activa inmediatamente después del cambio en el paradigma, se sugiere que esto ocurre en función de actualizar los requerimientos para obtener la recompensa (Takeuchi et al., 2022). Esta evidencia supuso un avance importante debido a que no se tenía la certeza si la estructura en cuestión comandaba los cambios o los precedía, y si los cambios en los trazos de estas regiones correspondían a un cambio en el contexto del valor reforzante o a algún otro fenómeno, con esta serie de experimentos se arrojó luz en

estos cuestionamientos. Un par de años después, otro grupo de investigación encontró resultados similares, reportando que un trazo en específico de la CPF se activa justo antes de que la rata realice una conducta que va a traerle consecuencias positivas, y desaparece cuando la conducta se concreta en un paradigma de memoria a corto plazo (Maggi et al., 2018); estos resultados muestran la importancia de la CPF para la toma de decisiones y parte del mecanismo que usa para ello.

Incluso en comportamientos más complejos, como las expresiones de amor, la neurobiología ha hecho descubrimientos extraordinarios, atribuyéndole mecanismos fisiológicos, como la actividad del circuito de recompensa, además de la participación de diversas moléculas, como son la dopamina, la serotonina, la vasopresina, la oxitocina, e incluso, el óxido nítrico. Esto permite entender la importancia de que se realicen actividades reforzantes o placenteras, en función de que este sentimiento se siga manteniendo en el individuo (Esch y Stefano, 2005). Una de las conductas más complejas dentro de la gama de emociones humanas es la empatía, al respecto Carrillo et al. (2019) realizaron un estudio donde encontraron que la Corteza del Cíngulo Anterior (CCA) de la rata cuenta con neuronas espejo que, en primer lugar, se activan durante la sensación de dolor de la rata en función de cambiar su propio estado de ánimo, sin embargo, en segundo lugar, esta misma región cuenta con una subpoblación de neuronas que se activa cuando el sujeto está presenciando a otro animal sufriendo choques eléctricos. Al momento de que este fenómeno ocurre el animal aumenta el freezing, conducta que se presenta cuando el animal siente miedo, regularmente utilizada en pruebas de memoria (Bangasser, 2015), y esta conducta se ve disminuida al inhibir farmacológicamente a la CCA. En relación con este estudio, Song et al. (2023) demostraron que en un modelo de conducta donde la rata puede evitar que otra rata reciba choques eléctricos, esta lo hace y durante la ejecución se activan neuronas de la CCA; tras una manipulación optogenética que permite inhibir las proyecciones de CCA hacia el tálamo, la conducta desaparece; otro fenómeno interesante que reportan los autores es que la conducta será ejecutada únicamente cuando el animal ya haya recibido choques eléctricos previamente. Si bien parecen existir estas conductas que reflejan empatía en los animales, y que podrían estar mediadas por la CCA, esta estructura también está involucrada en la competitividad; Hillman y Bilkey (2012) realizó un estudio donde llevó a cabo un protocolo de conducta donde el acceso a agua estaba restringido, debido a que al momento de que el sujeto tenía acceso a ella, se encontraba con otro sujeto que también podría beberla; los autores demostraron que al momento de que había una competitividad entre ambos sujetos por el recurso, la actividad de CCA aumentó.

En conjunto, la evidencia nos dice que, dentro de las regiones del cerebro, existen subregiones que se encargan de modular diferentes características de la conducta, sin embargo, trabajan en conjunto, debido a que cualquier conducta es compleja de explicar mediante un solo mecanismo.

Estos son solo algunos ejemplos de cómo la neurobiología ha sido crucial para el entendimiento tanto del comportamiento humano, como de animales no humanos.

### **Neurobiología y el estudio de la memoria**

Como se ha visto, la neurobiología estudia diferentes fenómenos involucrados en los procesos cognitivos y la expresión de la conducta, logrando grandes avances, por ejemplo, en el estudio de la memoria. Ésta la define el Departamento de Psicología de la Salud de Alicante (2007) como la persistencia de un aprendizaje a través del tiempo, gracias a su almacenamiento y su posterior recuperación en el momento que sea preciso. Otra definición refiere a la memoria como la capacidad de modificar una conducta en función de una experiencia que persiste, aun cuando los estímulos de la misma no se encuentren presentes (Guskjolen y Cembrowski, 2023).

Una forma general de clasificar a la memoria depende de su contenido, distinguiendo entre memoria explícita e implícita, que se diferencian en el nivel de conciencia que requiere cada una (Comesaña y Gonzales, 2009). La memoria explícita o declarativa refiere a los recuerdos conscientes que tenemos acerca del conocimiento del mundo, tanto a nivel conceptual (memoria semántica), como de nuestras memorias personales (memoria autobiográfica o episódica), y que somos capaces de comunicar de manera verbal o escrita (Bernal, 2005), mientras que la memoria implícita (o procedimental), es aquella que para su ejecución no requiere de una gran demanda atencional (Ballesteros et al., 1999b), como lo pueden ser muchas conductas motoras.

La memoria funciona a través de tres procesos. El primero es el “encoding”, codificación o adquisición, el cual refiere al momento en el que la información es recibida y entendida, esto puede ser de manera visual, auditiva, táctil, a nivel conceptual (lo que previamente se describió como memoria semántica), etc. (How memory works, s. f.); esta información se mantiene en la memoria a corto plazo y, si es relevante, se forma una memoria largo plazo mediante el proceso de consolidación, en el cual la información que se ha recibido durante el encoding se conserva en el sistema nervioso (Roediger & McDermott, 1995). Por último la evocación o recuperación, que se refiere al proceso de acceder a esta información después

de haber sido almacenada (Squire, 1992), por medio de la interacción entre pistas externas o internas y los trazos de memoria previamente establecidos (Frankland et al., 2019). En una entrevista, Tulving afirmó que este proceso era el más importante de los tres, debido a que un recuerdo que se ha codificado y almacenado bien, no es de mucha utilidad si no puede recuperarse (Gazzaniga, 1991).

A nivel neuroanatómico, se ha enfatizado la función de diferentes núcleos y regiones que permiten el almacenamiento de recuerdos, entre ellos destacan el hipocampo, la amígdala, el cuerpo estriado, los cuerpos mamilares, la CPF, etc. (Solís y Lopez-Hernández, 2009).

En los humanos el hipocampo es una estructura alargada que se encuentra en lo más profundo del lóbulo temporal, en él se encuentran diferentes regiones, comenzando con el Giro Dentado (GD), que recibe conexiones excitatorias por parte de la Corteza Entorrinal (CE); el GD, a su vez, proyecta al Cuerno de Amón (CA) 3, éste proyecta hacia CA1; finalmente CA1 proyecta de regreso hacia la CE y, de esta manera, se cierra este circuito. En estudios donde se ha lesionado el hipocampo, se ha visto que una de sus funciones principales es formar memorias nuevas, en específico memorias declarativas (Knierim, 2015).

La amígdala es un núcleo en forma de almendra conformado por la amígdala basolateral, que cuenta con proyecciones principalmente GABAérgicas y glutamatérgicas; y la amígdala central, cuyas proyecciones son principalmente GABAérgicas (Liu et al., 2021); actualmente se sabe que una de las principales funciones de la amígdala es modificar la conducta en función del estímulo que se presente, ya sea que éste sea positivo o negativo, esto debido a que tiene una conexión importante con la CPF, que precisamente está involucrada en el juicio y la toma de decisiones. De manera un poco más general, se puede decir que ayuda a predecir cuando algún estímulo provocará una sensación reforzante o, por el contrario, cuando tendrá una consecuencia negativa, para intentar evitarlo (Gaidos, 2011), y justamente para esto se requiere el almacenamiento de recuerdos de experiencias previas. El cuerpo estriado o también conocido como “estriado” únicamente, que está conformada por el núcleo caudado, el putamen y el núcleo accumbens (Yoshida et al., 1991); forma parte de los ganglios basales, los cuales están involucrados en las funciones motoras, a través de la vía directa (que activa el movimiento), la vía directa y la vía hiperdirecta (ambas inhiben el movimiento) (Lanciegot et al., 2012; Ospina-García et al., 2017); se sabe que estas tres vías tienen un papel importante debido a que el aprendizaje motor no sería posible sin ellos (Ospina-García et al., 2017).

Los cuerpos mamilares son estructuras redondeadas (protuberancias ovaladas) que se ubican en el hipotálamo, específicamente en la parte posterior (Guerra, 2023; Peterson et al., 2023); actualmente se sugiere que la función que tienen es la reactivación de la memoria, a través de sus conexiones con el hipocampo, así como modificar la conducta en función de los recuerdos, para ejecutar la respuesta más adecuada al escenario o situación que se esté presentando (Peterson et al., 2023).

La CPF tiene una amplia gama de funciones, en su porción orbital y medial cuenta con representaciones de conductas emocionales, sociales y viscerales; mientras que la parte lateral tiene una función lingüística y cognitiva (Fuster, 2003); Preston y Eichenbaum (2013) hacen una excelente revisión donde explican que la CPF, junto con el hipocampo, tienen una sinergia muy importante tanto para la codificación como para la consolidación de los recuerdos.

Sin embargo, una de las primeras preguntas que podría surgir al momento de hablar sobre neurobiología y su relación con la formación de recuerdos sería, ¿realmente existe un sustrato biológico para la memoria? En 1904 Richard Semon teorizó que, al momento de vivir una experiencia, está activo un conjunto de poblaciones neuronales que experimentan cambios bioquímicos y físicos persistentes; de modo que, cuando se reactiva el evento, estas neuronas se activan para evocar el recuerdo. Estos conjuntos de neuronas forman el engrama (Semon, 1909, como se citó en Josselyn y Tonegawa, 2020). De igual manera, Donald Hebb propuso que ciertos conjuntos de neuronas podían codificar y guardar información en el cerebro (Hebb, 1949, como se citó en Tonegawa et al., 2015). Existe bastante evidencia que respalda la existencia de dichos cambios en la circuitería neuronal; por ejemplo, se sabe que las neuronas que se estimulan al momento de codificar una experiencia, permanecen activas para almacenarlo. Así, en el CAC, del 100% de las neuronas del GD que se activan a las 5 h, 79.8% permanecen activas a las 24 h; además, encontraron un perfil transcripcional diferente entre las neuronas que se activaban tras la evocación del CAC, que las que no se activaban, sugiriendo esto una diferencia fenotípica entre las células del engrama y las que no forman parte del mismo. Además, las vías de señalización que se encuentran activas en el grupo experimental de CAC, no se encuentran activas en los grupos controles (Rao-Ruiz et al., 2019); por ejemplo c-fos, un Gen de Expresión Inmediata (GEI) que está presente en neuronas activas en respuesta a algún estímulo (Velázquez et al., 2015), se activa en ciertas neuronas del GD (1%-2%) al momento de que el ratón aprende a asociar un contexto con un estímulo negativo, como un choque eléctrico, sin embargo esta activación no se observa en los animales control (Sun et al., 2020).

Otra molécula de gran relevancia en la memoria, y que se encuentra expresada en las células del engrama, es la Proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc, mejor conocida como CREB, por sus siglas en inglés (Silva et al., 1998c); Kim et al. (2013b) demostraron que la activación farmacológica de las neuronas que expresan CREB al momento de la adquisición de un aprendizaje, provoca la reactivación del mismo; mientras que Yiu et al. (2014b), al replicar estos resultados, observaron que la actividad de CREB que permitía a una neurona formar parte del trazo de memoria, consiste -al menos en parte- en aumentar la excitabilidad neuronal, ya que si ésta se impide, no es posible reactivar un recuerdo. Sin embargo, no solo la actividad de las proteínas es importante para la formación de recuerdos, incluso la concentración de micro RNAs (miRNAs) debe ser controlada para fomentar la consolidación de los recuerdos (Wang et al., 2022), los miRNAs son moléculas que pertenecen a los ácidos nucleicos cuya función principal es degradar RNA mensajero (mRNA) (Li et al., 2021); un estudio demostró que tras la actividad sináptica dada para la formación de una memoria, el complejo Translin/trax, el cual tiene como función degradar a miRNAs (Baraban et al., 2018), degradaba a ciertos miRNAs que tenían como blanco mRNAs que promovían la formación de los recuerdos, de esta manera podían expresarse y ejercer su función proteica para la formación de la memoria (Park et al., 2020).

Acompañando a la expresión de diferentes moléculas, están los mecanismos epigenéticos que permiten precisamente que esto ocurra; en un modelo de Prueba Social de Preferencia Alimentaria (PSPA), los ratones mostraron mayor nivel de acetilación a los 30 días que los grupos controles que no tuvieron ninguna manipulación, (Lesburguères et al., 2011), lo que sugiere la participación epigenéticos en los mecanismos de la memoria. Además, en ese mismo estudio los autores entrenaron en el día 0 a los ratones para que aprendieran que un alimento asociado con el olor a cacao era seguro; posteriormente en el día 7 aprendieron a discriminar otro alimento seguro con olor a comino, sin embargo previamente se inhibieron neuronas en la COF; al realizar la prueba de evocación en el día 30, los ratones discriminaron sin problema el olor a cacao, pero no así en la prueba del olor a comino, donde hubo inactivación del COF, de modo que los ratones tuvieron problemas en la ejecución, sugiriendo esto que cada memoria tiene su propia población celular que almacena el recuerdo. Incluso, se ha demostrado que en el GD, dentro del mismo engrama (población de células que almacena alguna información en específico), hay diferencias fenotípicas entre las neuronas que permiten la discriminación y las neuronas que permiten la generalización entre las memorias, a través de recibir inputs inhibitorios y excitatorios provenientes de diferentes regiones del cerebro. No obstante, cabe destacar que estas características de las neuronas no son intrínsecas, sino que más bien se generan por medio del aprendizaje (Sun et al., 2020). Además de esta contundente evidencia de como diferentes trazos de memoria codifican para

diferentes recuerdos, un grupo de investigación demostró que esto ocurre en función de la variable temporal; es decir, al momento de que el animal va a familiarizarse con dos contextos, el trazo de memoria para ambos está separado cuando se presentan con 9 días de diferencia, sin embargo, cuando el contexto 1 y el contexto 2 se presentan con una diferencia de 4 h, existe un solapamiento, y el trazo que guardo la información del primer contexto también se usa para guarda la información del segundo (Cai et al., 2016); los autores discuten que esto podría deberse a la necesidad de almacenar el recuerdo de eventos que están sucediendo en un mismo periodo en el mismo trazo por si para su posterior recuperación se requiere toda la información. Otro fenómeno importante en la formación de las memorias es la homeostasis sináptica, la cual consiste es que, durante el sueño, los circuitos que almacenan recuerdos disminuyen su excitabilidad en función de que únicamente el recuerdo pueda ser evocado por estímulos (contextuales o internos) y no haya una activación innecesaria, este proceso es mediado por la Proteína asociada al citoesqueleto regulada por la actividad (Arc, por sus siglas en inglés) (Tononi & Cirelli, 2014). Al respecto, Wall et al. (2018) (2014) realizaron un estudio donde llevaron a cabo el laberinto de Barnes, donde el animal se encuentra en una plataforma donde tiene que encontrar la salida dentro de varias salidas falsas a través de una serie de intentos, además, en ocasiones – como la de este trabajo en particular - la salida reales reasignada después de algunos días, de manera que el sujeto necesita volver a encontrarla a través de un proceso de flexibilidad cognitiva (Wall et al., 2018); en un grupo de ratones aumentaron la expresión de Arc y al otro lo dejaron en condiciones fisiológicas; en los primeros días de experimento no se encontró diferencias entre ambos grupos, sin embargo al momento de realizar el cambio para la reasignación de la salida, los ratones que sobre expresaban Arc, no lograron volver a encontrarlo, lo que habla del papel de la plasticidad homeostática mediada por Arc en la flexibilidad cognitiva, en específico la configuración de un trazo de memoria en función de las nuevas demandas contextuales.

Estos son solo algunos ejemplos de la evidencia que existe actualmente sobre el sustrato biológico de la memoria, el engrama.

Hasta la fecha, existen dos modelos que explican la manera en que los recuerdos se almacenan dentro del cerebro; el primero responde a la Teoría de Consolidación Estándar (TCE), la cual plantea que el hipocampo es protagonista al iniciar la formación de un recuerdo, este a su vez permite que, conforme avanza el tiempo, se vaya almacenando en otras regiones de la corteza cerebral, hasta que finalmente el hipocampo deja de activarse al momento de que el recuerdo es reactivado (Squire, 1992, como se citó en Winocur y Moscovitch, 2011). Por tanto, existe evidencia de que el hipocampo va disminuyendo su actividad a lo largo del tiempo, mientras que la COF la aumenta para reactivar un mismo

recuerdo (Lesburguères et al, 2011). El segundo modelo sustenta la Teoría de Trazo Múltiple (TTM), la cual ha cobrado mayor relevancia recientemente, al plantear que el hipocampo nunca deja de ser necesario para reactivar un recuerdo cuando este es episódico o autobiográfico, es decir que tiene una gran carga contextual, temporal, emocional, etc. (Moscovitch, s.f.; Nadel & Moscovitch, 1997). Existe amplia evidencia que respalda esta teoría, de modo que Nadel et al. (2000) y Sutherland et al. (2020) han publicado revisiones en las que examinan de manera amplia estos trabajos. Por ejemplo, Winocur et al (2005) encontraron que tras dañar el hipocampo 6 o 9 meses después de haber entrenado a las ratas para encontrar el alimento, éstas ya no podían recordarlo, aunque se les permitiera intentarlo 10 veces. Esto confirma que cuando la memoria está acompañada de elementos contextuales, el hipocampo ayuda a recuperarlos independientemente del tiempo que haya pasado desde el aprendizaje.

Una de las incógnitas más grandes que existe sobre la consolidación es porque ocurre en mayor medida durante la noche (Brodt et al., 2023), al respecto, Rawashdeh et al. (2016) realizaron un trabajo con resultados sumamente interesantes; en primer lugar, dos grupos de ratones fueron entrenados en una tarea de conducta que evaluaba memoria (los roedores, contrario a los humanos, son animales nocturnos, por lo que su periodo de actividad es en la noche y descansan durante el día; para evitar confusiones en vez de decir “por la noche” o “por el día” se hablara de “periodo de actividad” y “periodo de descanso” respectivamente Hawkins and Golledge, 2018)), sin embargo, uno de ellos durante su periodo de actividad y a otro durante su periodo de descanso. Al momento de evaluar la expresión de CREB, que como hemos visto antes nos habla de que ciertas neuronas en diferentes núcleos fueron reclutadas para guardar un recuerdo; lo que observaron es que los sujetos que fueron entrenados durante su periodo de descanso tenían un incremento en la expresión de CREB en comparación con el grupo que fue entrenado durante su periodo de actividad; esto sugiere que durante el periodo de descanso hay una mayor sensibilidad a los procesos moleculares involucrados en la memoria. Además, la actividad de MAP/ERK, vía de señalización encargada de fosforilar a CREB, también se veía aumentada durante el periodo de descanso en comparación con el periodo de actividad (Adams & Sweatt, 2002). En función de dilucidar si existía algún mecanismo cronobiológico que estuviera modulando la sensibilidad de CREB y sus moléculas activadoras durante el periodo de descanso, decidieron analizar la expresión de *Per1*, un gen/proteína conocida por su papel en los ciclos circadianos (*PER1 Period Circadian Regulator 1 [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI*, s.f.); para ello, realizaron una serie de métodos que les permitieron evitar la expresión de este gen. Posteriormente aislaron cerebros de esos ratones y administraron forslokin, un fármaco que tras una serie de eventos logra activar a CREB (Ding & Staudinger, 2004); lo que encontraron es que en los cortes de

ratones donde se inhibía Per1 no había expresión de CREB, mientras que en los cortes de los ratones control (que no se les inhibió Per1), la expresión de CREB era normal. Debido a que CREB se encuentra en el núcleo de la célula y es ahí donde ejerce su función (Wang et al., 2018), se generó la hipótesis que Per1 entonces, permitía la entrada de moléculas al núcleo que eran necesarias para la activación de CREB, tras una serie de experimentos más para comprobar esta hipótesis, se concluyó que uno de los mecanismos moleculares que se necesitan para que la consolidación de la memoria en el periodo de descanso, es gracias a genes con acciones cronobiológicas, que permiten la diferente expresión de diferentes proteínas a lo largo del día.

Si bien todas estas evidencias son interesantes, la idea de muchos de estos estudios es que puedan ser traslacionales, por lo que vale la pena hablar sobre los estudios que se han hecho en humanos bajo el enfoque de la neurobiología. Una de las formas de evaluar la función fisiológica de un sistema es ver lo que ocurre con él en condiciones fisiopatológicas; el hipocampo, un núcleo que se ha revisado bastante en este documento debido a su importancia con la memoria, se ha visto que reduce su tamaño desde un 27% hasta en un 56% en niños que estuvieron expuestos a hipoxia o isquemia, y entre más porcentaje del tamaño normal se haya perdido, mayores son los impedimentos cognitivos (Isaacs et al., 2003). Bayley et al. (2005) realizaron un estudio donde evaluaron la memoria autobiográfica en pacientes con daño en el lóbulo temporal medial o daño en la corteza. Los hallazgos de este trabajo fueron que los pacientes con daño en el lóbulo temporal podían evocar recuerdos autobiográficos de largo plazo, sin embargo, los pacientes con daño en la corteza no, en específico se analizó la corteza prefrontal, temporal y occipital; esto corresponde con un estudio realizado un par de años antes, donde los pacientes con daño en el lóbulo temporal medial daban casi la misma cantidad de detalles sobre recuerdos autobiográficos a largo plazo en comparación con el grupo control, el cual no tenía daño en el lóbulo temporal medial (Bayley et al., 2003) esto sugiere, al igual que pasa en los modelos animales, que diferentes estructuras se encargan de diferentes mecanismos de la memoria. Sin embargo, el daño a nivel del lóbulo temporal parece tener un efecto en la memoria a corto plazo, debido a que pacientes con estas características fueron incapaces de reconocer la localización de objetos a través de los colores de los mismos. En la prueba realizada, los sujetos debían recordar tanto el color como la localización específica de figuras presentadas ante ellos. Curiosamente, los pacientes únicamente tuvieron problema en esta prueba, ya que al realizar la misma prueba únicamente preguntando la localización del objeto o el color del objeto no hubo dificultades para recordarlo (Finke et al., 2008). Un resultado similar fue el que reportaron Olson et al. (2006), donde los participantes con daño en el lóbulo temporal medial también eran capaces de reconocer objetos y localizaciones de objetos, sin embargo, al tratar de

recordar los objetos y su localización no lograron una ejecución óptima. Este tipo de fenómeno no solamente se observa en objetos, en un estudio realizado por Graham et al. (2006), encontraron que las personas con daño en el lóbulo temporal medial son incapaces de discriminar entre rostros que ya han visto y rostros nuevos.

Hassabis et al. (2007) fueron más allá, realizando un estudio en donde además de replicar los hallazgos previos, descubrieron que los pacientes con este tipo de daño no son capaces de imaginar nuevas experiencias, demostrando que el hipocampo, no solamente tiene la función de evocar recuerdos pasados, también tiene un papel relevante en la planeación a futuro con base en esos recuerdos.

Otra de las regiones que hemos visto en modelos animales que tiene una participación muy importante en la memoria es la CPF, estos hallazgos parecen corresponder con lo que se ha encontrado en humanos. Barbey et al. (2013) realizaron un estudio en pacientes con daño en la CPF dorsolateral unilateral, encontrando que, si bien los sujetos no presentaban dificultades en una prueba de memoria de trabajo donde necesitaban recordar por un corto periodo una serie de dígitos, sin embargo, no podían realizar operaciones aritméticas simples con estos dígitos, lo que nos dice que, aunque parece no haber impedimento en la retención de la memoria, si lo hay al momento de manipularla con algún objetivo. En otro estudio realizado a pacientes con el mismo daño (CPF dorsolateral) encontraron que al momento de pedirles que recordaran objetos que se encontraban del lado contrario a la lesión, había problemas durante la ejecución de la tarea, sin embargo, esto no era así cuando los objetos estaban del mismo lado de la lesión, lo cual corresponde con el hecho de que cada hemisferio controla el lado contrario del cuerpo; además, encontraron que pacientes con daño en los ganglios basales, no eran capaces de recordar los objetos independientemente del lugar en donde se colocaran (Voytek & Knight, 2010).. En un estudio de caso, Thompson-Schill et al. (2002) reportaron que en un paciente con lesión en la CPF unilateral, no solamente había una ejecución pobre en tareas de memoria de trabajo como hemos visto en estudios anteriores, además de esto descubrieron que cuando se le daban a resolver dos tareas, y para resolver la segunda se necesitaba información de la primera, el tiempo de respuesta bajo 50% en comparación a cuando la tarea no necesitaba información adicional. Años antes ya se había reportado que pacientes con daño en la CPF tienen a cometer errores al momento de memorizar dos listas, mezclando información de la primera con la segunda; además de tener una ejecución menos óptima en comparación con los controles para aprenderse la segunda lista (Shimamura et al., 1995); también se había reportado en esa misma época que pacientes con este tipo de lesiones tienen problemas al realizar pruebas de memoria espacial, al momento de realizar la prueba Tower of London que evalúa memoria y planeación espacial,

los sujetos con daño en la CPF eran capaces de resolver todos los ítems, sin embargo, necesitaban mayor cantidad de tiempo y un procedimiento más complejo para encontrar una solución (Owen et al., 1990).

Esta evidencia nos dice que en humanos la CPF también tiene un papel sumamente importante en la memoria, y que diferentes regiones neuroanatómicas dirigen diferentes procesos involucrados en el aprendizaje.

Aunque el camino que se ha recorrido permite vislumbrar muchos de los mecanismos involucrados en el almacenamiento de los recuerdos, existen todavía muchas interrogantes sobre cómo funciona la memoria, por lo que la investigación continúa en desarrollo.

## **Neofobia**

Según la Asociación Americana de Psicología (Dictionary of Psychology, s. f.), la neofobia se define como la evitación de estímulos novedosos, especialmente alimentarios, o el miedo persistente al cambio o a algún estímulo nuevo o desconocido. También puede definirse como la respuesta emocional de reticencia a estímulos novedosos, la cual está mediada por un impulso motivacional (Greenberg y Mettke-Hofmann, 2001).

En su origen, la cautela para consumir alimentos novedosos es un rasgo evolutivo conservado que permite evitar comida potencialmente mortal (Demattè et al., 2013b). Recientemente Trepid (2021) hizo un estudio en el que evaluó la neofobia en comunidades con poca higiene, donde la probabilidad de desarrollar enfermedades por parásitos es alta, y encontró que los habitantes tienen una mayor reticencia a los alimentos nuevos. Cuando el organismo evalúa que no hubo consecuencias negativas (ej., a nivel gástrico) del alimento que consumió, entonces comienza a aumentar el consumo del mismo; a esto se le llama “atenuación de la neofobia” (Domjan, 1976, como se citó en Osorio-Gómez et al., 2018). La neofobia alimentaria en humanos es muy común en niños especialmente antes de los 2 años (Białek-Dratwa et al., 2022), existiendo incluso una escala para evaluar el grado de neofobia conocida como la Child Food Neophobia Scale (Faith et al., 2013).

Las ratas son exploradoras naturales, sin embargo, presentan conductas neofóbicas ante estímulos que podrían ser peligrosos (Rat behaviour in rodent control, s. f.). Cuando estos estímulos se vuelven familiares, la neofobia se va atenuando mediante mecanismos de aprendizaje (Osorio-Gómez, Guzmán-Ramos y Bermudez-Rattoni, 2018). Expósito et al. (2020) evaluaron la expresión de c-Fos en la CPF medial de ratas adultas (5 meses) y ratas

ancianas (24 meses) durante su exposición a solución de vinagre. Además de confirmar la importancia de la CPF medial en la formación de las memorias de alimentos seguros y de reportar en las ratas adultas una mayor actividad de c-Fos en esa área, encontraron que tanto las ratas adultas como las ancianas presentaron una neofobia importante a la solución, aunque con una atenuación que aumentaba a lo largo del tiempo. En tanto que Ramos et al. (2020) evaluaron la función de la corteza perirrinal en la neofobia y su atenuación, demostrando que al lesionarla las ratas experimentales consumían más sacarina al 0.3% en comparación con los grupos control en su primera exposición a la misma; no obstante, tanto las ratas control como las lesionadas mostraron una marcada neofobia a la sacarina, que fue disminuyendo a lo largo de los días. Es decir, los animales tienden a no consumir grandes cantidades de un sabor nuevo -aunque sea palatable- hasta saber que es seguro.

Así, a nivel conductual puede observarse que la neofobia es entonces un ejercicio de aprendizaje, además de que regiones que tienen un importante papel en el almacenamiento y reactivación de recuerdos también son fundamentales para la respuesta neofóbica; por ejemplo, la CPF (Expósito et al., 2020), la corteza perirrinal (Ramos et al., 2020) que se encuentra dentro de la formación hipocampal (Chu et al., 2021), la amígdala (Lin et al., 2012), entre otras. A nivel neuroquímico, las catecolaminas tienen un papel importante en la transición que permite la respuesta neofóbica (Osorio-Gómez et al., 2018).

### **Mecanismos fisiológicos y psicológicos del estrés**

El estrés puede definirse como un mecanismo fisiológico que se pone en marcha cuando el organismo se enfrenta a una situación que percibe como amenazante o que requiere de una gran demanda energética para su afrontamiento, es por eso que se considera una respuesta evolutiva necesaria para la supervivencia; sin embargo, cuando el estrés comienza a presentarse de manera crónica, puede representar un peligro para la salud del organismo (Regueiro, s. f.; Ruiz et al., 2007). Radley y Morrison (2005) apuntan que el estrés no necesariamente puede ser provocado por un estímulo real, también puede ser desencadenado por algún proceso cognitivo, sin necesidad de que el estímulo esté presente o vaya a estarlo.

Naranjo (2011) señala que en humanos el estrés puede provocar malestar tanto físico como mental, llegando incluso a presentarse problemas en las dimensiones laborales y familiares del individuo, además de ligarse a enfermedades como hipertensión y depresión (Lethbridge-

Cejkuet al., 2004). Incluso, si el estrés es crónico, el cerebro pierde la capacidad de responder correctamente ante los estímulos estresores (Radley y Morrison, 2005).

Con lo mencionado anteriormente, se puede deducir que, si bien el estrés ha sido y sigue siendo importante para la adaptación de los organismos, también puede ser perjudicial. En función de esto, se ha clasificado al estrés en dos tipos. El euestres, al que también se ha denominado “estrés positivo”; en éste, a pesar de que el individuo se encuentre estresado, es capaz de mantener la mente abierta y creativa, lo que le permite realizar tareas de manera óptima, enfrentado los problemas y resolviéndolos. Por otro lado, tenemos al distrés, también conocido como “estrés negativo”, el cual afecta el equilibrio fisiológico y psicológico del organismo; es este tipo de estrés el que se relaciona con peligros a la salud, además de que la productividad del sujeto se ve mermada (Núñez, 2008). Sin embargo, los organismos no solamente reciben estímulos estresores del medio externo, los que desencadenan el llamado estrés psicológico, también una hemorragia o alguna infección (es decir, eventos que afectan la homeostasis dentro del organismo) pueden desencadenar mecanismos de respuesta al estrés, y a este tipo de estrés se le conoce como físico (Dayas et al., 2001). Como se verá más adelante, el efecto del estrés también depende de en qué momento éste se haga presente. Por ejemplo, el llamado estrés intrínseco es aquél que está vinculado temporalmente de manera estrecha con alguna tarea en específico; y existe otro tipo de estrés llamado estrés extrínseco, donde el estímulo estresante está separado temporalmente de alguna tarea en específico (Pottier et al., 2015).

Antes de entrar con los mecanismos fisiológicos involucrados en la respuesta al estrés, es importante hablar sobre el Sistema Nervioso Autónomo (SNA), el cual forma parte del SNP, y se encarga de regular funciones como el ritmo cardíaco, la presión sanguínea, la respiración, la digestión y la excitación sexual. El SNA está conformado por: 1) Sistema nervioso simpático, 2) Sistema nervioso parasimpático, y 3) Sistema nervioso entérico (Waxenbaum et al., 2023).

El sistema nervioso simpático genera su acción a través de los segmentos de la médula espinal, el torácico, el lumbar y el sacro, cuyas proyecciones preganglionares (conocidas principalmente como neuronas preganglionares) llegan generalmente a una cadena de ganglios llamada cadena paravertebral o cadena ganglionar simpática, a partir de aquí se conectan a través de neuronas postganglionares con sus órganos diana, por medio de diferentes mediadores (noradrenalina, adrenalina y dopamina), para ejercer sus diferentes acciones (García-Gómez, 2018, Johnson, 2016;). Este sistema está encargado de la respuesta de “lucha o huida”, que se presenta cuando el organismo se siente en peligro o lo

anticipa (McCulloch et al., s. f.), y también cumple una serie de funciones homeostáticas como la frecuencia cardíaca y la presión arterial (Ikegame et al., 2022; Scott-Solomon et al., 2021).

Por su parte, el sistema parasimpático proyecta, por medio de sus neuronas preganglionares, desde el tallo cerebral y el segmento sacro de la médula espinal hacia una serie de ganglios; sin embargo, estos no están en cadena, más bien están distribuidos cerca de los órganos a los cuales inervará a través de neuronas postganglionares (Johnson, 2016). Este sistema se activa en el descanso y digestión, poniendo en marcha mecanismos opuestos al del sistema simpático (Contributor, 2022).

Los órganos diana del sistema nervioso simpático y del parasimpático son los ojos, el corazón, el hígado, los riñones, el intestino, los bronquios, los pulmones, el páncreas, etc. (Johnson, 2016).

El sistema entérico, a menudo conocido como “el segundo cerebro”, es un sistema que opera de manera independiente y que puede señalar al cerebro, y desde el cerebro, a través de las porciones eferentes y aferentes del nervio vago (Hadhazy, 2019). Cuenta con aproximadamente 100 millones de células nerviosas (Salazar et al., 2023), y se encarga de los procesos de movilidad, secreciones endocrinas y exocrinas, circulación digestiva y funciones inmunológicas del sistema digestivo (Baykal et al., 1999), sin embargo, también tiene papel en el comportamiento. Por ejemplo, el estrés promueve el consumo de alimentos poco saludables, y esta señalización no es mediada por el cerebro, sino por el sistema entérico (Hadhazy, 2019). En roedores se ha visto que bloquear el nervio vago evita los efectos de diferentes bacterias necesarias para mantener un óptimo estado de ánimo (Bravo et al., 2011), entre otros efectos (Brummelte et al., 2017).

La respuesta fisiológica al estrés comienza con el reconocimiento del estímulo estresor, es entonces cuando, aunque el organismo no se encuentre en un estado óptimo, el cerebro comienza a poner en marcha una serie de mecanismos para responder ante él (Ulrich-Lai y Herman, 2009). Posteriormente, Godoy et al. (2018) apuntan que, ya sea un estrés físico o psicológico, lo primero que ocurre es: 1) La activación del eje simpático-adreno-medular; este sistema se encarga de la liberación de noradrenalina (neurotransmisor) y adrenalina (hormona), que se encargan de aumentar la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la glucosa en sangre, etc. (WebMD Editorial Contributor, 2016), esto es lo que provoca lo que se conoce como respuesta de “lucha o huida” (Radley y Morrison, 2005), además la adrenalina liberada en el locus coeruleus, aumenta la atención dirigida a un objetivo (Bari et al., 2020); y 2) se inicia la activación del eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal, para la liberación de cortisol en humanos (en ratas y ratones corticosterona), el cual además de elevar la glucosa

en sangre (Professional, s.f.), permite que el organismo se sienta en un estado activo o de alerta (Hoyt et al., 2016), esta respuesta es más lenta que la del eje simpático-adreno-medular (Radley y Morrison, 2005). Tras el reclutamiento de estas moléculas por sus receptores, ocurren tres cosas principalmente: 1) a nivel del sistema, hay un aumento de energía y del metabolismo, pero se suprimen la actividad digestiva y las conductas de reproducción; 2) en el cerebro comienza a haber cambios epigenéticos para la expresión de nuevas proteínas que alteran la maquinaria celular; y, gracias a esto, 3) ocurre plasticidad sináptica y neuronal, así como una mayor excitabilidad de las neuronas y, como resultado de ello, el organismo se habrá “adaptado”, es decir, tuvo la capacidad de sobrellevar el estímulo estresor. A partir de aquí hay un papel importante de la memoria, ya que se almacena la información de todos aquellos estímulos que podrían tener repercusiones negativas o que dispararon una respuesta estresora en el pasado, para en el futuro poder generar una respuesta anticipatoria a ellos (Herman et al., 2003; Ulrich-Lai y Herman, 2009).

A nivel fisiológico, estos cambios tienen repercusiones en diferentes sistemas. Por ejemplo, actualmente se piensa que el estrés agudo pone en marcha mecanismos antiinflamatorios, pero al terminar el periodo de estrés, aumenta la afinidad del sistema inmune (Frank et al., 2013).

Para la culminación de la respuesta al estrés, uno de los núcleos más relevantes es el hipocampo, que cuenta con Receptores para Glucocorticoides (RG), los que al ser estimulados funcionan como un feedback negativo, que detiene el flujo de liberación de glucocorticoides (Sapolsky et al., 1984),

Por tanto, como ya antes se mencionó, el hipocampo, la amígdala y la CPF son estructuras implicadas en la respuesta al estrés, y éstas -a su vez- reciben información de otras áreas encargadas del procesamiento sensitivo, como la corteza piriforme, la corteza insular, etc.; además de núcleos relacionados con la memoria, como el septum, la corteza entorrinal y el cíngulo; y de núcleos asociados con el estado de excitación (“arousal” en inglés), como el locus coeruleus o los núcleos del Rafe (Ulrich-Lai y Herman, 2009).

Mucha et al. (2023) realizaron un estudio donde evaluaron la función del miR-483-5p en la amígdala y su posible implicación en la modulación de las respuestas estresoras, encontrando resultados muy interesantes; ellos observaron que la expresión del miR-483-5p promueve la maduración de espinas dendríticas, volviéndolas conexiones estables; además, aumentar los niveles de esta molécula desencadena una respuesta ansiogena en el organismo, bloqueando la expresión de varios genes involucrados en la respuesta al estrés. Estos resultados coinciden con la evidencia de que el estrés causa un cambio a nivel

transcripcional en la amígdala (Ponomarev et al., 2010). Además, como vimos previamente, el estrés aumenta la vigilia; Zhao et al. (2022), demostraron que este efecto es modulado por un circuito que viaja desde el tálamo hacia la amígdala; por medio de la manipulación optogenética, que consiste en activar o inactivar neuronas por medio de luz (Ferenczi et al., 2019), inactivaron el circuito talamo-amígdala, lo que desencadenó una disminución en la vigilia en comparación con el grupo control (sin manipulación optogenética) en presencia del estresor; el efecto contrario se observó al momento de la activación optogenética del circuito, provocando un salto inmediato del sueño a la vigilia

En un estudio realizado por (Hyer et al., 2021) utilizaron un modelo de estrés a través del estrés por inmovilización, el cual consiste en privar al animal de movimiento por un periodo determinado (Westerga y Gramsbergen, 1993) (este protocolo está descrito por completo en el apartado de método), posteriormente se utilizó la prueba de laberinto de Barnes, en esta prueba reportaron que las ratas hembra sometidas a estrés, encontraban la salida más rápido que las ratas control (sin estrés), sin embargo, al momento de reasignar la salida después de algunos días, las ratas estresadas tardaron más en volver a encontrar la salida en comparación con los controles; esto sugiere un efecto directo del estrés en la flexibilidad cognitiva. Un trabajo realizado por McEwen (2000), encontró que, en ratas sometidas a estrés por inmovilización durante 21 días, tuvieron una reducción del hipocampo significativa en comparación con los animales no estresados (grupo control), además utilizaron el laberinto elevado para evaluar ansiedad, donde los sujetos estresados mostraron niveles más altos en comparación con el grupo control, demostrando que el hipocampo es particularmente sensible al estrés.

A pesar de que se cuenta con un buen entendimiento de los aspectos neurobiológicos que subyacen al estrés, como puede verse en el artículo de revisión de Godoy et al. (2018), todavía quedan muchas preguntas sobre los mecanismos que lo generan y las repercusiones que podrían tener tanto en el cerebro como en todo el sistema fisiológico.

## Marco teórico

Tras haber expuesto una introducción general acerca del estrés y los mecanismos neurobiológicos que supone, a continuación se hablará de los trabajos que se han realizado para identificar el papel del estrés en la neofobia y la memoria, fenómenos de los que también ya hemos sentado algunas bases. , principalmente en niños y niñas, ya que se ha observado un grado de neofobia mayor en ellos que en jóvenes (Hursti & Sjódn, 1997) Además de la forma en que el alimento se presenta a los infantes, la dieta variada desde la infancia parece ser también una estrategia óptima para evitar la neofobia, Hursti y Sjódn (1997) realizaron un estudio donde leyeron una lista de alimentos típicos de la zona a infantes y enlistaron los que si habían comido y los que no, tras analizar los datos, descubrieron que quienes habían comido menos alimentos de la lista eran más neofóbicos que los que habían comido más alimentos. Un estudio tiempo atrás de Birch and Marlin (1982) ya habían demostrado en niños de 2 años y medio, que la exposición a 15 o 10 alimentos nuevos durante un periodo de 26 días, aumentaba la preferencia de los niños a estos alimentos, reafirmando que la frecuencia de exposición a alimentos nuevos disminuye la neofobia. Debido a que este tipo de exposiciones pueden ser un poco difíciles de implementar, Birch et al. (1987) realizaron un estudio donde demostraron que la exposición visual previa a la gustativa, disminuye la neofobia en niños de 3 a 5 años; sin embargo, en adultos cuando únicamente se utiliza el olfato para que puedan elegir entre comidas nuevas o conocidas, estos suelen escoger las que ya han consumido previamente, sin embargo, cuando además del olfato se les cuenta de manera verbal acerca de los alimentos nuevos, la neofobia se ve disminuida (Tuorila et al., 1994). Además, el reforzar socialmente cuando el infante tiene estos acercamientos con los nuevos alimentos en vez de castigar cuando no los tiene, también tiene un efecto importante en reducir la neofobia (Pelchat & Pliner, 1986). Estos estudios hablan sobre la importancia de los padres o tutores en la reducción de la neofobia alimentaria mediante la forma en que los infantes son expuestos a nuevos alimentos, sin embargo, Addessi et al. (2005) encontraron que el que el infante observe al adulto comer alimentos nuevos ayuda a que ellos también tengan confianza de hacerlo; en este trabajo se evaluó el comportamiento neofóbico de niños y niñas de 2 a 5 años de edad cuando un adulto come el mismo alimento que ellos y cuando no, lo que encontraron es que si el adulto ingiere el alimento, es más probable que el infante lo haga

Si bien la conducta alimentaria en general es importante para entender la neofobia, Muhammad et al. (2015b) descubrieron otras variables importantes dentro de este fenómeno al momento de hacer un estudio en población universitaria, donde se encontró que la edad, el sexo, la raza, el estatus, el nivel educativo y los ingresos mensuales se relacionan

significativamente con el nivel de neofobia. Por ejemplo, se ha reportado que los jóvenes de la ciudad son menos neofóbicos que los jóvenes de un contexto rural (Flight et al., 2003).

Galloway et al. (2003) observaron que, en mujeres jóvenes con un alto grado de neofobia, los alimentos a los cuales son más reticentes son vegetales en general, además de encontrar que las participantes con un alto grado de neofobia, también puntuaban alto en el test de ansiedad.

El papel del estrés en la neofobia en ratas ha sido poco estudiado, Minor (1990) realizó un estudio donde durante cinco días las ratas únicamente tuvieron acceso a agua por 30 min; terminando la última sesión, sometió a un grupo a estrés por choques eléctricos sin oportunidad de escape, otro grupo recibió choques eléctricos con oportunidad de escape (este grupo podía detener el choque eléctrico al presionar una palanca) y, el último grupo, sólo recibió los choques eléctricos. Tras 22 hrs y 48 hrs los animales tuvieron acceso a agua, pero esta vez se le presentaba el olor a menta mientras la consumían. El grupo expuesto a estrés sin oportunidad de escape bebió menos agua; es decir, fue más neofóbica, pero solo a las 24 hrs y no a las 48 hrs, en comparación con los dos grupos estresados de las otras formas; esto sugiere que para que el estrés afecte la neofobia, no debe haber forma de escaparse del estímulo estresor.

Job y Barnes (1994) condujeron otro estudio en ratas, donde tras realizar una exposición matutina (8:00 am) a 110 ensayos de choques eléctricos sin oportunidad de escape por 60 seg, con un intervalo de 45-60 seg entre cada ensayo, estos autores encontraron que los sujetos sin oportunidad de escape se volvían más neofóbicos a la solución de quinina (1.3 mg/l) 24 hrs después de los choques, en comparación con el grupo control al cual no le aplicaron choques eléctricos o el grupo de choques eléctricos con oportunidad de escape. Efecto que no ocurrió en aquellas ratas con pre-exposición a la solución de quinina, que se usaron como grupo control, en función de tener sujetos que ya hayan atenuado la neofobia.

Por último, un estudio realizado por Walker et al. (2012), demostró que el estrés por nado forzado (esta prueba es exactamente la que vimos para evaluar el fenotipo depresivo en apartados anteriores, sin embargo, aquí no se evalúa ninguna conducta, únicamente se lleva a cabo para estresar al sujeto) administrado ante la presentación de sacarina al 0.2% no tiene efecto en la neofobia ni en su atenuación.

Estos son, hasta donde tiene conocimiento el autor de la presente investigación, los primeros y hasta donde sabemos, los únicos acercamientos al análisis del efecto del estrés en la neofobia en ratas.

Con respecto a estudios en otras especies animales, Champneys et al. (2018) realizaron un estudio en tilapias, donde utilizando la prueba de objeto novedoso, evaluaron el comportamiento neofóbico entre peces que se habían criado en un espacio reducido (fenómeno que genera estrés) y peces que se habían criado en un entorno con suficiente espacio. Los autores encontraron que los peces criados en un espacio reducido eran más neofóbicos que los que se habían criado en un entorno donde se les permitía mayor movimiento y espacio de interacción, ya que estos últimos se acercaban más al objeto, sugiriendo que el estrés inducido produjo un efecto potenciador en la neofobia. Además de esto, también encontraron que si a los peces les colocaban, por 10 min, una cubierta que les impedía ver el espacio en donde se encontraba el objeto novedoso mientras estaban en el lugar donde se les colocaba antes de iniciar la prueba, también aumentaba su conducta neofóbica, independientemente de la crianza que hayan recibido.

De Bruijn y Romero (2020) realizaron un estudio en pájaros Starlink, donde tras 21 días de bajo una condición de estrés, los animales tuvieron una mayor latencia de acercamiento a sus platos de comida si se les presentaba junto a ellos objetos novedosos, en comparación con el grupo control al que no se le había inducido estrés; confirmando esto que el estrés aumenta la neofobia. De manera interesante también encontraron que cuando a los animales control se les sometía a una sesión de estrés por restricción, durante cuatro exposiciones aumentó su latencia de acercamiento a objetos novedosos; sin embargo, las ratas que habían sido sometidas a estrés crónico, y que también fueron sometidas a estrés por restricción, iban reduciendo con cada exposición su latencia de acercamiento a los objetos novedosos, sugiriendo esto que el estrés crónico protege a los animales de los efectos del estrés agudo.

Emmerson y Spencer (2017) realizaron un estudio en el que, a aves passeriformes, conocidas por ser muy sociables, se le sometió a un tratamiento de corticosterona (mimetiza los efectos del estrés) por vía oral durante su adolescencia temprana (día 40-60 postnatal) y tardía (día 65-80 postnatal); se evaluó la neofobia presentándoles un contexto nuevo y evaluando la latencia de entrada. Las aves que habían sido sometidas al tratamiento durante su adolescencia tuvieron una mayor latencia de entrada al contexto, en comparación con los controles, lo que sugiere que el tratamiento de corticosterona produjo un efecto de incremento en la neofobia. No hubo diferencias en las aves sometidas a corticosterona durante la adolescencia tardía.

La literatura revisada sugiere que el estrés tiene un efecto marcado en la neofobia, ya sea alimentaria o de otros tipos; sin embargo, y como hemos comentado antes, la neofobia es un ejercicio de memoria y acompañado de él viene la atenuación de la neofobia, donde el sujeto a través de un proceso de consolidación, guarda la información del estímulo que se le

presentó para almacenarlo como seguro o peligroso (Gal-Ben-Ari y Rosenblum, 2011; Grau-Perales & Gallo, 2020), en función de saber si cuando vuelva a presentarse el estímulo, puede interactuar con él o debe evitarlo.

Contrario al papel del estrés en la neofobia, el del estrés en la consolidación de la memoria ha sido ampliamente estudiado tanto en modelos animales como en humanos.

Debido a que, como veremos más adelante, se ha reportado que el estrés puede facilitar la memoria cuando el estado emocional del organismo es alto (Maroun y Akirav, 2007; Okuda et al., 2004; Roozendaal et al., 1996), Abercrombie et al. (2006) realizaron un estudio donde tras la presentación de una serie de estímulos visuales con contenido emocional a un grupo de hombres, los sometieron a una tarea estresante que consistía en hablar en público; posteriormente evaluaron el cortisol en sangre y descubrieron que los sujetos con mayor niveles de cortisol también recordaban mejor los estímulos visuales 2 días después. Otro trabajo realizado con la participación de estudiantes reporto que cuando se les sometía a estrés a través de solicitarles dar un discurso en público inmediatamente después de presentarles una película, tenían un mejor recuerdo de la trama en comparación con los alumnos que no fueron estresados, esto no se observó al estresar a los sujetos antes de preguntarles sobre la película (es decir, antes de la reactivación) en vez de inmediatamente después de verla (o sea, durante la consolidación) (Beckner et al., 2006). Smeets et al. (2007) realizaron una investigación similar, sin embargo, utilizaron dos listas de palabras; una de ellas tenía la característica de que todas las palabras pertenecían a un contexto específico (es decir, todas las palabras tenían que ver las unas con las otras), mientras que la otra lista eran simplemente palabras al azar; cuando los sujetos eran sometidos a estrés que consistía en realizar operaciones aritméticas y dar un discurso a una multitud y un grupo trato de memorizar las palabras de la lista con contexto específico y otro grupo trato de memorizar las palabras de la lista que eran al azar, únicamente el grupo al que se le asignó la lista de palabras con contexto específico obtuvo un puntaje más alto al tratar de recordar las palabras a las 24 h, pero no el grupo que había memorizado palabras al azar; los autores discuten que podría tratarse tanto de un artefacto, como de una de las primeras evidencias de que el fenómeno del estrés y la potenciación que genera en la memoria sea limitado a ciertos requerimientos.

Otra forma de comprobar si el estrés y las moléculas que se encargan de sus efectos fisiológico mejoran la consolidación de la memoria es a través de la administración de estas sin la necesidad de someter a los sujetos a un estímulo estresor, este diseño fue llevado a cabo por Buchanan and Lovallo (2001), quienes realizaron un estudio donde administraron cortisol (20 mg) a los participantes antes de presentarles una serie de imágenes con carga

emocional; una semana después, quienes habían recibido el tratamiento tenían una mejor retención de las imágenes en comparación con el grupo control, quienes únicamente estuvieron expuestos a las imágenes pero no al tratamiento farmacológico. Otro estudio donde los autores realizaron un condicionamiento aversivo al contexto mediante la presentación de imágenes con contenido emocional negativo (por ejemplo una serpiente) y un choque eléctrico de manera contingente a la imagen, demostró que los participantes con niveles altos de cortisol en sangre tras la adquisición, tenían una mayor respuesta de conductancia cutánea (que se utiliza para evaluar niveles de atención y emoción; al haber mayor respuesta de conductancia cutánea, se sugiere que la emoción generada durante la adquisición es recordada de mejor manera (Laine et al., 2009)), durante el test, demostrando que existe una relación entre los niveles de cortisol y una óptima consolidación de la memoria (Zorawski et al., 2006).

Los resultados que hemos revisado previamente han sido a través de diseños experimentales en los cuales el estrés precede al fenómeno de aprendizaje, sin embargo, un estudio realizado en adultos demostró que cuando el estrés se suscita de forma previa al aprendizaje, de manera que los sujetos siguen estresados durante la tarea, este se ve mermado en las mujeres; debido a que utilizando como prueba de memoria una lista de palabras, el grupo experimental (que fue sometido a estrés) recordó significativamente menos palabras en comparación con el grupo control (que no fue sometido a estrés); no hubo ningún efecto en los hombres (Schwabe & Wolf, 2010). Este fenómeno había sido reportado antes en un trabajo donde se demostró que la administración de estrés a mujeres de forma previa a la tarea de aprender una lista de palabras afectaba la consolidación, debido a que 24 h después del aprendizaje recordaban menos palabras en comparación con las participantes que no habían sido sometidas a estrés; este efecto únicamente se observó a las 24 h, pero no inmediatamente después de que la lista de palabras fuera aprendida, bajo estas condiciones ambos grupos tuvieron una ejecución parecida (Elzinga et al., 2005). En desacuerdo con este resultado, un trabajo de Nater et al. (2007), quienes utilizaron el estresor de hablar en público antes de que los sujetos aprendieran una lista de palabras, reportó que, si se evaluaba la memoria inmediatamente después de haber aprendido la lista, los participantes con mayor cortisol en sangre tenían una mejor puntuación en comparación con los participantes con menor cortisol en sangre.

Esta evidencia sugiere que, en circunstancias específicas como por ejemplo cuando el estado emocional del organismo es alto, el estrés durante la consolidación puede mejorar el aprendizaje; este efecto se piensa que es debido a que ocurren cambios en la frecuencia de

disparo de ciertos circuitos involucrados con el estrés que ponen en marcha el aumento de la capacidad atencional y la reducción de la distracción (Henckens et al., 2009).

En contraste con estos resultados, Andreano y Cahill (2006) reportaron que el estrés puede mejorar la consolidación de la memoria aun cuando el aprendizaje no tenga una carga emocional, sin embargo, esto solo se observó en hombres, no en mujeres. Recientemente, Jiang et al. (2019) obtuvieron resultados similares al someter a estrés a adultos (hombres y mujeres) durante la consolidación de una lista de palabras neutra; lo que encontraron fue que el estrés mejoro la consolidación de las palabras de la lista (recordaban más palabras 24 h después) en comparación con el grupo control que no estuvo sometido a estrés. Kirschbaum et al. (1996) encontraron resultados que contradicen el papel del estrés durante la consolidación, debido a que la administración oral de cortisol (10 mg) 1 h antes de que los participantes aprendieran una lista de palabras, tenían un impedimento al tratar de recordarlas, sin embargo, no dejan claro en el artículo cuanto tiempo después de aprender la lista fueron sometidos a la prueba de memoria, además, es complicado asegurar que el efecto del fármaco comenzara a actuar exactamente durante la consolidación y no durante la adquisición, o incluso fuera de la ventana de tiempo de la formación de la memoria. Abercrombie et al. (2003) realizaron un estudio similar pero con más control de las variables; en este trabajo se da a un grupo de participantes una lista de imágenes y palabras con contenido emocional y a otro una imágenes y palabras neutras; ellos observaron que la administración de cortisol (20 mg o 40 mg) mejora la retención de los participantes cuando el test es hecho el mismo día de la adquisición tanto en los estímulos neutros como en los que tienen un contenido emocional; sin embargo, cuando el test es realizado 48 h después, únicamente el grupo de 20 mg mostro mejor capacidad de respuesta en comparación con el grupo de 40 mg y el control. Debido a la contradicción entre los resultados de Kirschbaum et al. (1996) y Abercrombie et al. (2003) hace falta más investigación y control de las variables para tener un resultado más preciso.

Con respecto a lo que se ha visto en modelos animales, Nelissen et al. (2018b) realizaron un estudio en donde evaluaron la memoria en ratas utilizando una prueba de objeto novedoso, esta prueba consiste en colocar a los animales en una caja con dos objetos nuevos diferentes entre sí; tras pasar un tiempo (dependiendo de si se busca evaluar memoria a corto plazo o largo plazo), se vuelve a colocar al animal en la caja con uno de los objetos conocidos y un objeto nuevo, los roedores suelen pasar más tiempo explorando el objeto nuevo, de esta manera se evalúa memoria, ya que si exploran los dos objetos la misma cantidad de tiempo, se sugiere que hubo problemas en el almacenamiento del recuerdo (Léger et al., 2013) . Así, tras presentarles los primeros dos objetos en la sesión de entrenamiento, se dejaron pasar

30 min, después fueron sometidas a estrés por 5 min, al introducirlas en una caja con 2 cm de agua a 20 °C. El objeto nuevo se les presentó 3 hrs después, y procedieron a evaluar la memoria. Las ratas que habían sido estresadas tuvieron un peor índice de discriminación, en comparación con las que no habían sido estresadas, sugiriendo esto que el estrés afecta la consolidación de la memoria. En este mismo estudio, los investigadores indujeron estrés en las ratas 30 min antes de presentar el objeto novedoso y 30 min antes de la reactivación a las 3 hrs. Este tratamiento afectó la reactivación de los sujetos, ya que tuvieron un índice de discriminación más bajo que las ratas que no habían sido estresadas, pero sin que la adquisición se viera afectada.

Li et al. (2012c) realizaron un estudio dirigido a evaluar el papel del estrés en los diferentes momentos de la memoria, utilizando también una prueba de objeto novedoso. En la sesión de entrenamiento, tras la presentación de los objetos familiares, para provocar estrés se colocó a los ratones en restricción de movimiento durante 1 h y se evaluó la memoria 24 hrs después. En comparación con el grupo control, los ratones estresados tuvieron un menor índice de discriminación. En este mismo estudio los autores replicaron dicho experimento, pero reactivando la memoria a las 4 hrs, sin identificar diferencia entre el grupo experimental y grupo control. Esto podría deberse a que la reactivación de la memoria a corto plazo atenúa el efecto provocado por el estrés.

Sin embargo, la evidencia de que el estrés impide la consolidación tiene ciertos matices y excepciones, una de ellas es el estado emocional del organismo como hemos visto antes. Al respecto, Maroun y Akirav (2007) demostraron que cuando la experiencia del aprendizaje tiene una alta carga emocional, estresar durante la consolidación mejora el aprendizaje, y para ello utilizaron una prueba de objeto novedoso. Antes del día de entrenamiento, a un grupo de ratas las habituaron al cuarto de conducta durante 5 días, mientras que a las de otro grupo no y desde el primer día recibieron el entrenamiento, esto bajo el supuesto de que, al ser introducidas a un nuevo contexto, presentaban un estado emocional mayor; ambos grupos fueron estresados utilizando el modelo de plataforma elevada inmediatamente después del entrenamiento. Tras 24 h fue evaluada la memoria, encontrando que en las ratas que fueron habituadas el estrés impidió la consolidación, esto al igual que en los estudios previamente mencionados; sin embargo, en las ratas que no fueron habituadas, cuyo estado emocional era mayor, el estrés mejoró el aprendizaje, teniendo un índice de discriminación significativamente mayor al de las ratas habituadas.

Otro estudio arrojó resultados similares, en donde en ratas no habituadas, la administración de corticosterona (1mg/kg) aumentó el índice de discriminación 24 hrs después del entrenamiento (Okuda et al., 2004). En la prueba de condicionamiento de evitación, se ha

visto que, si tras el entrenamiento se administra un agonista para receptores para glucocorticoides en la amígdala, la latencia de entrada al compartimiento del choque eléctrico es mayor, en comparación con el grupo al cual no se le administró el fármaco (Roosendaal et al., 1996). Esta evidencia corresponde con los reportes previos de que al bloquear el receptor para glucocorticoides, en modelos de memoria de aprendizaje emocional el aprendizaje se ve afectado, dándonos evidencia de que el aprendizaje emocional esta mediado por la señalización dada por estas moléculas (Cordero et al., 2002).

Además, en otro tipo de pruebas conductuales con contenido emocional, por ejemplo, el condicionamiento del miedo al contexto, Uwaya et al. (2016) demostraron que el estrés es capaz de interferir con la consolidación de la memoria siempre y cuando el estrés no sea inmediato. En su experimento, midieron el tiempo que la proteína BDNF comenzaba a expresarse posterior al entrenamiento de los ratones; tras observar que el pico era entre los 60 y 90 min, aplicaron a los animales estrés por restricción 60 min después del entrenamiento, lo que provocó en estos sujetos un deterioro en la consolidación de la memoria, en comparación con el grupo control, o con el que recibió el estrés a los 90 minutos, demostrando que el estrés repercute en la memoria de manera diferente en función del tiempo.

## **Objeto de estudio**

El efecto del estrés por restricción en la neofobia alimentaria y su atenuación.

## **Justificación y planteamiento del problema**

La neofobia alimentaria en humanos puede extenderse hasta los 6 o 7 años de edad (Bialek-Dratwa et al., 2022), teniendo efectos negativos en la nutrición del infante, por consumir una dieta de baja calidad (Sarin et al., 2019), lo que puede desencadenar problemas como obesidad, cardiopatías, accidentes cerebro vasculares, diabetes, cáncer, entre otras patologías (*Poor Nutrition | CDC*, s.f.). Debido a que el estrés tiene un papel importante en diferentes conductas alimentarias patológicas como la obesidad, el trastorno por atracón, etc. (Torres y Nowson, 2007), evaluar su participación en la neofobia y su atenuación permitirá entender mejor la relación que hay entre ellas y generar nuevas estrategias que reduzcan el riesgo de desarrollar alguna enfermedad por una dieta con bajo contenido nutricional durante la infancia.

Además, la neofobia como un modelo de memoria emocional donde se evalúe el papel del estrés no se ha realizado anteriormente, por lo que valdría la pena investigar si los resultados corresponden con lo encontrado en otros tipos de prueba de memoria emocional.

## **Objetivo General**

Evaluar el efecto del estrés en la neofobia alimentaria y su atenuación, con base en un modelo de consumo de sacarina de libre elección en ratas.

## **Objetivos Específicos**

1. Desarrollar un modelo de neofobia a la sacarina de libre elección en ratas.
2. Generar un modelo de atenuación de la neofobia a la sacarina en un modelo de consumo de sacarina de libre elección en ratas.
3. Replicar el modelo de estrés por restricción, también llamado estrés por inmovilización en ratas, a nivel intrínseco y extrínseco.
4. Evaluar el papel del estrés en la neofobia y su atenuación en ratas.
5. Evaluar el papel del estrés en la consolidación de la memoria tras la presentación del estímulo neofóbico (sacarina) en ratas.

## **Hipótesis**

1. El estrés por restricción, implementado justo antes de presentar el estímulo neofóbico (estrés intrínseco), provocará un aumento en la neofobia.
2. El estrés por restricción, implementado 30 min antes de presentar el estímulo neofóbico (estrés extrínseco), provocará un aumento en la neofobia.
3. El estrés por restricción, implementado inmediatamente después de la presentación del estímulo neofóbico, mejorará la memoria de los sujetos.

## **Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio**

Para este protocolo se utilizaron ratas wistar, las cuales fueron solicitadas al Bioterio Central Basamento del Departamento de Fisiología de Facultad de Medicina, donde veterinarios y biólogos expertos en crianza y reproducción entregaron los animales al técnico en laboratorio, para su posterior entrega al alumno. A partir de ese momento los animales fueron alojados en el bioterio adjunto al laboratorio y se siguieron las siguientes indicaciones.

- El estudiante utilizó bata y guantes en todo momento que interactuó con los sujetos.
- El aserrín y el agua se cambiaron los días lunes, miércoles y viernes.
- Cada lunes, además del cambio de aserrín y agua, se les cambió la caja, con la finalidad de mantener un ambiente limpio para los sujetos.
- Para evitar el sesgo durante el experimento, el alumno evitó el uso de perfumes u odorantes los días que trabajó con los sujetos.
- Durante las primeras dos semanas, la técnica en laboratorio supervisó al alumno en el correcto contacto y manejo de los sujetos.

## **Método**

### **Sujetos:**

Se utilizaron 60 ratas wistar macho, de entre 250 y 300 g, del Bioterio Central Basamento del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina. Los sujetos fueron alojados en grupos de 5 ratas en cajas-hogar jumbo de policarbonato, de 40 x 50 cm, en un cuarto con ciclo luz-oscuridad artificial de 12 h (8:00 am a 8:00 pm), a temperatura de 24°C, con comida estándar y agua ad libitum hasta el inicio del experimento, donde se les privará de agua (ver procedimiento).

En cada uno de los tres experimentos de que consta la presente investigación se utilizó un grupo experimental ( $n = 10$ ) que fue sometido a estrés por restricción (ver abajo) y un grupo control ( $n = 10$ ) al cual se les volvió a dejar en su caja hogar después del experimento.

### **Aparatos:**

Conducta: Para evaluar la neofobia y su atenuación se optó un modelo de neofobia por libre elección, para ello se usaron cajas jumbo de 40 x 50 cm (iguales a donde se resguardan dentro del bioterio, por lo que, para diferenciarlas, éstas serán mencionadas como “cajas de conducta”), en un cuarto específico para la tarea conductual, con luz artificial y temperatura de 24 °C. Se colocaron 2 acrílicos a lo largo de la caja de conducta, cada uno con agujeros para 5 bebederos de 3 ml (dando un total de 10 bebederos por caja); estos se hicieron cortando y lijando la punta de la jeringa para que la rata pudiera beber de ellos.

Estrés agudo: Se indujo estrés por restricción (Westerga y Gramsbergen, 1993), el cual consiste en privar al animal de movimiento por un periodo determinado. Para ello se colocaron a las ratas dentro de acrílicos de 23.5 x 9.1 cm, con un agujero de 3.7 cm de diámetro para permitir la respiración, mientras se le expuso a una luz blanca a 30 cm de ellas.

## **Procedimiento**

### ***Experimento 1. El efecto del estrés agudo intrínseco en la neofobia y su atenuación.***

Se privó de agua a 20 ratas durante 24 hrs antes de empezar el experimento (y durante todo el experimento en sí), posteriormente se realizó una habituación de dos días, la cual consistió en colocar al animal durante 10 min en la caja de conducta a que tomara agua de los

bebederos (previamente descritos), dos veces al día (2 ml por bebedero), con una separación de 4 hrs entre consumos. El día de la neofobia, se sometió a los sujetos del grupo experimental (n=10) al modelo de estrés por restricción por un periodo de 2 h, las ratas control se quedaron en el bioterio de manera normal (n=10), inmediatamente después se les sometió a su primera exposición a sacarina, para lo que se rellenó la mitad de los bebederos con sacarina al 0.1% y la otra mitad con agua, al terminar se retiró al animal de la caja y se cuantificó la cantidad de agua y sacarina que tomaron por separado para después obtener el índice de preferencia por medio de la siguiente fórmula:  $VS/VA + VS \times 100$ . Donde VS (Volumen de Sacarina) es la cantidad de sacarina que consumió en ml y VA (Volumen de Agua) es la cantidad de agua que consumió en ml, esto para cada rata de manera individual. Después de 4 hrs se colocaron 2 bebederos en las cajas del bioterio donde se encuentran los sujetos por 30 min, esto únicamente con la finalidad de que se mantengan las dos sesiones de hidratación por día. Tras esta primera exposición, se llevó a cabo la atenuación de la neofobia por 5 días, repitiendo el mismo protocolo, pero sin el estrés previo.

*Experimento 2. El efecto del estrés agudo extrínseco en la neofobia.*

En este experimento, el protocolo es exactamente igual que el del experimento 1, a excepción de que tras realizar el modelo de estrés por restricción se dejaron pasar 30 min antes de la presentación de la sacarina, y está ahora se llevó a la concentración de 0.2%.

*Experimento 3. El efecto del estrés agudo en la consolidación de la memoria tras la neofobia.*

En este experimento, el protocolo es parecido al de los experimentos 1 y 2, con la diferencia de que aquí lo que se hizo fue emparejar el estrés con la consolidación de la memoria, por lo que la restricción de movimiento se realizó inmediatamente después de la presentación de la sacarina al 0.2% a los sujetos.

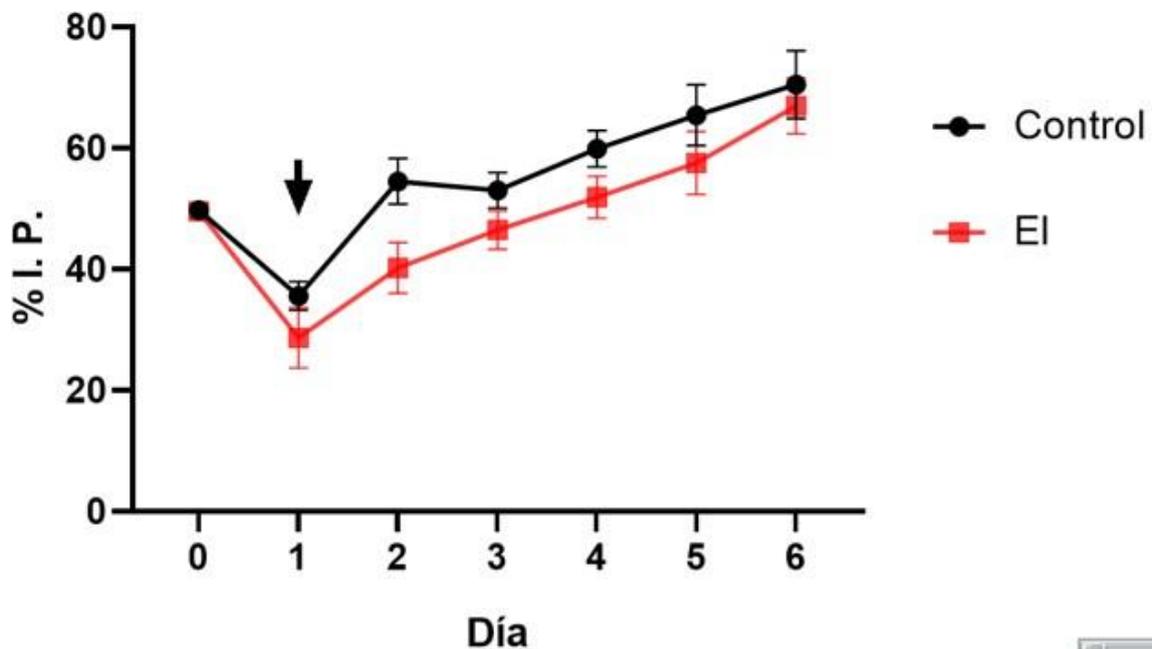
*Análisis estadísticos*

Se utilizó la ANOVA de dos vías y los datos fueron analizados por medio del programa Graph Pad.

## RESULTADOS

*El estrés intrínseco ocasionado por la restricción de movimiento no tiene efectos en la neofobia a la sacarina al 0.1%*

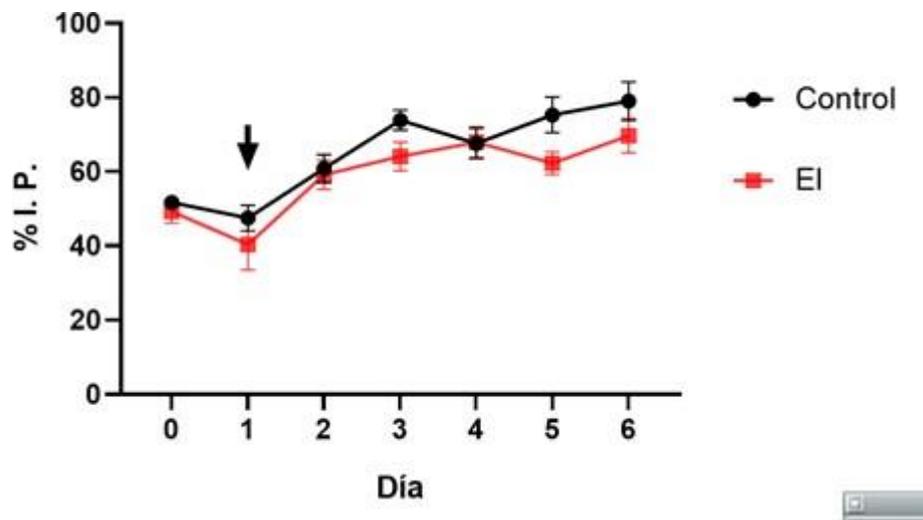
En primer lugar, evaluamos si el estrés por restricción durante 2 hrs previo a la presentación tenía algún efecto; sin embargo, tanto el grupo control como el experimental consumieron una cantidad similar de sacarina (Fig. 1,  $p > 0.05$ ), lo que sugiere que el estresor no tuvo efecto en la conducta neofóbica de los sujetos.



*El estrés extrínseco ocasionado por la restricción de movimiento no tiene efectos en la neofobia a la sacarina al 0.2%*

Tras observar que el estrés inmediatamente antes de presentar el estímulo neofóbico no tuvo efecto, nos preguntamos si el hecho de que las hormonas relacionadas con el estrés requieran un tiempo de 15 min para aumentar sus niveles sistémicos y a partir de ahí mantener la concentración por varias horas (Tsigos & Chrousos, 2002; Dedovic et al., 2009) podría interferir con su efecto en la respuesta neofóbica. Por lo tanto, replicamos el experimento anterior, pero esperando 30 min después de la inducción del estrés para presentar la sacarina a los animales. Además, aumentamos la concentración de sacarina, de 0.1% a 0.2%, en función de aumentar la saliencia.

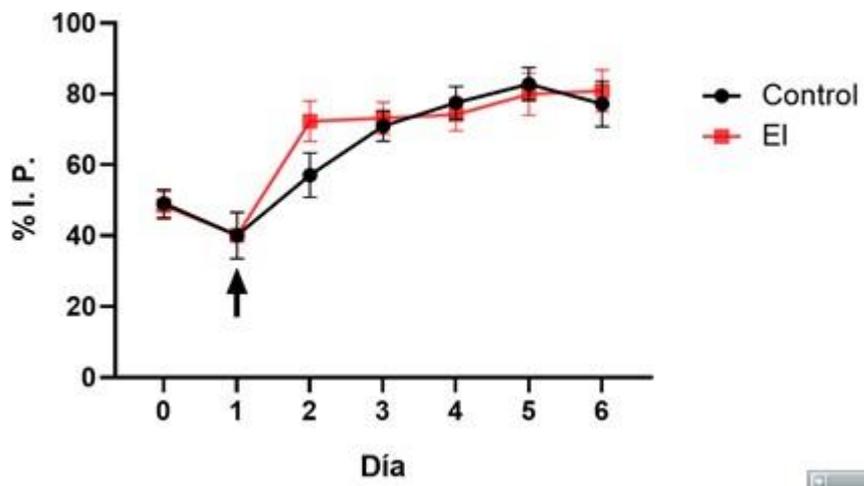
Aun con estos cambios, el estresor no tuvo efecto en la respuesta neofóbica de los animales (Fig. 2,  $p > 0.05$ ).



*El estrés por restricción no produce una mejoría en la consolidación de la memoria en la neofobia a la sacarina*

Debido a la saliencia intrínseca de un estímulo neofobia que le da, a su vez, un contenido emocional (Jaeger et al., 2022), aplicar estrés inmediatamente después de presentar la sacarina al 0.2%, podría mejorar el aprendizaje.

Si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas en este experimento (Fig. 3,  $p > 0.05$ ), cualitativamente hablando, las ratas estresadas no tienen una curva de atenuación a la sacarina, en comparación con el grupo control que fue atenuando poco a poco hasta estabilizar su consumo en el día 4.



## Discusión

Estudios previos han demostrado que el estrés tiene un impacto en la respuesta neofóbica en ratas (Minor, 1990; Job y Barnes 1994), así como en otros organismos (Champneys et al., 2018; Brujin y Romero, 2020; Emerson y Spencer, 2017), sin embargo, en nuestro estudio no ocurrió así. En los experimentos mencionados previamente, la forma de provocar el estrés fue a través de choques eléctricos. García-Saldívar et al. (2014) realizaron un estudio en donde evaluaron la concentración de corticosterona en ratas tras diferentes estresores, encontrando que el corticosterona no solo fue más elevado en el caso del estrés inducido por choques que en el ocasionado por restricción de movimiento, sino que en este último el cortisol disminuye en comparación a la muestra que se tomó antes de iniciar con el estresor. Esto podría indicar que el nivel de estrés inducido en los sujetos de este estudio no fue el suficiente para desencadenar algún cambio en la respuesta neofóbica.

Por otra parte, en los trabajos previos el estímulo novedoso era olfatorio (menta) o poco palatable (quinina) (Job y Barnes, 1994; Naranjo, 2011); por el contrario, la sacarina es palatable y aporta energía (Dess, 1993). Por tanto, es posible que el estrés inducido no sea capaz de reducir el consumo de ésta, ya que ha tenido un papel importante en la evolución y el mantenimiento fisiológico de estos animales (Hoorens et al., 1996). Esto explica porque en el artículo de Walker et al. (2012) tampoco encontraron diferencias aun con un estrés más fuerte, debido a que ellos utilizaron un azúcar. Con base en lo señalado anteriormente, en favor de la supervivencia del organismo, es posible que el estrés afecte a la respuesta neofóbica únicamente bajo ciertas circunstancias específicas.

Como mencionamos anteriormente, la neofobia es también un ejercicio de memoria, al someter a las ratas a estrés previo a la presentación del estímulo novedoso, no solamente evaluamos la respuesta neofóbica sino también la adquisición de la memoria, que posteriormente esta pasa a un proceso de consolidación (Roediger & McDermott, 1995), debido a que la neofobia tiene un contenido emocional, probamos someter al animal a estrés tras la presentación del estímulo neofobia (es decir, en los primeros momentos de la consolidación de esta nueva información) ya que se ha reportado en otros estudios que el estrés durante la consolidación de memoria emocional potencia el aprendizaje (Maroun y Akirav, 2007; Okuda et al., 2004; Roozendaal et al., 1996; Cahill et al., 2003), al no haber un efecto en la atenuación de la neofobia en el día 2 (Fig. 1 y 2), podemos suponer que este proceso no fue alterado, lo que coincide con la literatura previa (Nelissen et al., 2018; Li et al., 2012c), además si bien no hubo diferencia significativa entre los animales estresados y control, la curva de atenuación de la neofobia en los animales experimentales no se presentó, lo que podría sugerir que pudo haber una potenciación en el aprendizaje, lo que coincidiría

también con la idea propuesta previamente de que el estrés por restricción de movimiento podría no ser un buen modelo de estrés al menos para ver efectos en esta prueba conductual. Sin embargo, no descartamos la idea de que esto no sea así, y no haya habido efecto en absoluto.

## Conclusión

Los resultados obtenidos en este experimento demuestran por primera vez que el estrés agudo por restricción de movimiento no tiene efecto sobre la neofobia a la sacarina, independientemente de si se aplica como estrés intrínseco o extrínseco. Además, hasta donde sabemos, es también la primera vez que se utiliza la neofobia como un ejercicio de memoria para evaluar el efecto del estrés en la adquisición y consolidación, donde al igual que gran parte de la literatura donde se usan otras pruebas de memoria, no hubo ningún efecto en la adquisición; sin embargo, aunque no de manera significativa, hubo cierto indicio de que el estrés mejoró el aprendizaje al aplicarlo durante la consolidación, lo que también coincide lo reportado previamente en la literatura.

Las limitaciones de este estudio comienzan con que, hasta donde sabemos, ésta es la primera vez donde se utiliza la neofobia como un ejercicio de memoria en compañía del estrés como una variable más, por lo que hacen falta más modelos de estrés para entender de mejor manera la forma en que estos dos fenómenos interactúan, y concluir si existe alguna repercusión del estrés en este fenómeno de la conducta alimentaria; además, realizar pruebas moleculares para examinar proteínas relacionadas con los procesos de memoria nos habría ayudado a tener una conclusión más firme sobre si en este modelo de conducta, el estrés también mejora la memoria y, por ende, la ejecución de los sujetos.

## REFERENCIAS

- Abercrombie, H. C., Kalin, N. H., Thurow, M. E., Rosenkranz, M. A., & Davidson, R. J. (2003). Cortisol variation in humans affects memory for emotionally laden and neutral information. *Behavioral Neuroscience*, 117(3), 505-516. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.3.505>
- Abercrombie, H. C., Speck, N. S., & Monticelli, R. M. (2006). Endogenous cortisol elevations are related to memory facilitation only in individuals who are emotionally aroused. *Psychoneuroendocrinology*, 31(2), 187-196. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.06.008>
- Addessi, E., Galloway, A. T., Visalberghi, E., & Birch, L. L. (2005). Specific social influences on the acceptance of novel foods in 2-5-year-old children. *Appetite*, 45(3), 264-271. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2005.07.007>
- Agudelo, R., & Guerrero, J. (1973). El sistema psicológico de B. F. Skinner. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 5(2), 191-216.
- Aguilar-Morales, J. E. (2011). La estructura del sistema nervioso. Asociación Oaxaqueña de Psicología, A. C. <http://cleuadistancia.cleu.edu.mx/cleu/flash/PAG/lecturas/poligrafia/Estructura%20sistema%20nervioso.pdf>
- American Psychological Association (APA) Dictionary of Psychology. (s. f.). <https://dictionary.apa.org/neophobia>
- Balmaseda, P. S., Lahera, N. O., & De-La-Casa-Rivas, L. G. (2010). Bases conceptuales del condicionamiento clásico: técnicas, variables y procedimientos. *Universidad Nacional de Educación a Distancia*. <http://e-spacio.uned.es/fez/view/bibliuned:editorial-Audiovisuales-0150319DV01A01>
- Baldwin, D. S. (2006). Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors: A new generation of treatment for anxiety disorders. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 10(sup2), 12-15. <https://doi.org/10.1080/13651500600637056>

- Ballesteros, S., Avilés, J. M. R., & Manga, D. (1999). Memoria implícita y memoria explícita intramodal e intermodal: influencia de las modalidades elegidas y del tipo de estímulos. *Psicothema*, *11*(4), 831-851.
- Barbey, A. K., Koenigs, M., & Grafman, J. (2013). Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*, *49*(5), 1195-1205.  
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.05.022>
- Baraban, J. M., Shah, A., & Fu, X. (2018). Multiple pathways mediate MicroRNA degradation: Focus on the Translin/Trax RNASE complex. In *Advances in pharmacology* (pp. 1-20). <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.003>
- Bari, A., Xu, S., Pignatelli, M., Takeuchi, D., Feng, J., Li, Y., & Tonegawa, S. (2020). Differential attentional control mechanisms by two distinct noradrenergic coeruleo- frontal cortical pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *117*(46), 29080-29089.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.2015635117>
- Baykal, Y., Özet, G., Özdemir, Ç. (1999). Enterik Sinir Sistemi ve Hastalıklardaki Rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, *19*(1), 40-7.
- Bayley, P. J., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2003). Successful Recollection of Remote Autobiographical Memories by Amnesic Patients with Medial Temporal Lobe Lesions. *Neuron*, *38*(1), 135-144. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00156-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00156-9)
- Bayley, P. J., Gold, J. J., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2005). The neuroanatomy of remote memory. *Neuron*, *46*(5), 799-810.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.04.034>
- Beckner, V. E., Tucker, D. M., Delville, Y., & Mohr, D. C. (2006). Stress facilitates consolidation of verbal memory for a film but does not affect retrieval. *Behavioral Neuroscience*, *120*(3), 518-527. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.3.518>
- Bernal, I. M. (2005, January 1). *Psicobiología del aprendizaje y la memoria*. <https://revistas.ucm.es/index.php/CIYC/article/view/CIYC0505110221A>

- Białek-Dratwa, A., Szczepańska, E., Szymańska, D., Grajek, M., Krupa-Kotara, K., & Kowalski, O. (2022). Neophobia—A natural developmental stage or feeding difficulties for children? *Nutrients*, *14*(7), 1521. <https://doi.org/10.3390/nu14071521>
- Bijlsma, A., Omrani, A., Spoelder, M., Verharen, J. P. H., Bauer, L., Cornelis, C., De Zwart, B., Van Dorland, R., Vanderschuren, L. J. M. J., & Wierenga, C. J. (2022). Social Play Behavior Is Critical for the Development of Prefrontal Inhibitory Synapses and Cognitive Flexibility in Rats. *The Journal Of Neuroscience*, *42*(46), 8716-8728. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0524-22.2022>
- Birch, L. L., McPhee, L., Shoba, B., Pirok, E. W., & Steinberg, L. (1987). What kind of exposure reduces children's food neophobia? *Appetite*, *9*(3), 171-178. [https://doi.org/10.1016/s0195-6663\(87\)80011-9](https://doi.org/10.1016/s0195-6663(87)80011-9)
- Bouras, N. N., Mack, N. R., & Gao, W. (2023). Prefrontal modulation of anxiety through a lens of noradrenergic signaling. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *17*. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2023.1173326>
- Brás, J., De Suduiraut, I. G., Zanoletti, O., Monari, S., Meijer, M., Grosse, J., Barbosa, M. A., Santos, S. G., Sandi, C., & Almeida, M. I. (2022). Stress-induced depressive-like behavior in male rats is associated with microglial activation and inflammation dysregulation in the hippocampus in adulthood. *Brain, Behavior, and Immunity*, *99*, 397-408. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.10.018>
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(38), 16050-16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
- Breton-Provencher, V., Drummond, G. T., & Sur, M. (2021). Locus coeruleus norepinephrine in learned behavior: anatomical modularity and spatiotemporal integration in targets. *Frontiers in Neural Circuits*, *15*. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.638007>

- Brodt, S., Inostroza, M., Niethard, N., & Born, J. (2023). Sleep—A brain-state serving systems memory consolidation. *Neuron*, *111*(7), 1050-1075. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.03.005>
- Brummelte, S., Glanaghy, E. M., Bonnin, A., & Oberlander, T. F. (2017). Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience*, *342*, 212-231. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.037>
- Buchanan, T. W., & Lovallo, W. R. (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, *26*(3), 307-317. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(00\)00058-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(00)00058-5)
- Cadenas-Ramos, H. (2005). La Antropología Aplicada en una Sociedad Compleja. *Revista Mad*, (13), 1-9.
- Cahill, L., Górski, Ł., & Le, K. (2003). Enhanced human memory consolidation with Post-Learning stress: interaction with the degree of arousal at encoding. *Learning & Memory*, *10*(4), 270-274. <https://doi.org/10.1101/lm.62403>
- Cansado, M. N., Morillas, A. S., & Sastre, D. M. (2015). Principios de condicionamiento clásico de Pavlov en la estrategia creativa publicitaria. *Opción: Revista de Ciencias Humanas y Sociales*, *31*(2), 813-831. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5834783.pdf>
- Capra, J. C., Cunha, M. P., Machado, D. G., Zomkowski, A. D., Mendes, B. G., Santos, A. R., Pizzolatti, M. G., & Rodrigues, A. L. S. (2010). Antidepressant-like effect of scopoletin, a coumarin isolated from *Polygala sabulosa* (Polygalaceae) in mice: Evidence for the involvement of monoaminergic systems. *European Journal of Pharmacology*, *643*(2-3), 232-238. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.06.043>
- Carrillo, M., Han, Y., Migliorati, F., Liu, M., Gazzola, V., & Keysers, C. (2019). Emotional mirror neurons in the rat's anterior cingulate cortex. *Current Biology*, *29*(8), 1301-1312.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.03.024>
- Champneys, T., Castaldo, G., Consuegra, S., & De Leaniz, C. G. (2018). Density-dependent changes in neophobia and stress-coping styles in the world's oldest farmed fish. *bioRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)*. <https://doi.org/10.1101/394288>

- Chang, C., & Grace, A. A. (2014). Amygdala-Ventral pallidum pathway decreases dopamine activity after chronic mild stress in rats. *Biological Psychiatry*, 76(3), 223-230.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.020>
- Chu, S., Margerison, M., Thavabalasingam, S., O'Neil, E. B., Zhao, Y., Ito, R., & Lee, A. (2021). Perirhinal Cortex is Involved in the Resolution of Learned Approach-Avoidance Conflict Associated with Discrete Objects. *Cerebral Cortex*, 31(5), 2701-2719.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa384>
- Clegg, C. J. (2014). *Biology for the IB Diploma Second Edition*. Hodder Education.  
[https://www.hoddereducation.co.uk/media/Documents/International/Biology-for-the-IB-Diploma/Biology-for-the-IB-Diploma\\_Option-A-Neurobiology-and-behaviour.pdf?ext=.pdf](https://www.hoddereducation.co.uk/media/Documents/International/Biology-for-the-IB-Diploma/Biology-for-the-IB-Diploma_Option-A-Neurobiology-and-behaviour.pdf?ext=.pdf)
- Comesaña, A., & González, M. (2009). Evaluación neuropsicológica en la enfermedad de Alzheimer: memoria episódica y semántica. *Cuadernos de Neuropsicología*, 3(2), 199-223. <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/cnps/v3n2/a06.pdf>
- Contributor, N. (2022, July 18). *Nervous system 6: the autonomic nervous system – anatomy and function*. Nursing Times. <https://www.nursingtimes.net/clinical-archive/neurology/nervous-system-6-the-autonomic-nervous-system-anatomy-and-function-18-07-2022/>
- Cordero, M. I., Kruyt, N. D., Merino, J., & Sandi, C. (2002). Glucocorticoid involvement in memory formation in a rat model for traumatic memory. *Stress*, 5(1), 73-79.  
<https://doi.org/10.1080/1025389029000124404>
- Cortes-Altamirano, J. L., Olmos-Hernández, A., Jaime, H. B., Carrillo-Mora, P., Bandala, C., Reyes-Long, S., & Alfaro-Rodríguez, A. (2018). Review: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 and 5-HT7 Curzon, P. (2009). *Cued and contextual fear conditioning for rodents*. Methods of Behavior Analysis in Neuroscience - NCBI Bookshelf.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5223/>
- Receptors and their Role in the Modulation of Pain Response in the Central Nervous System. *Current Neuropharmacology*, 16(2).  
<https://doi.org/10.2174/1570159x15666170911121027>

- Csabai, D., Wiborg, O., & Czéh, B. (2018). Reduced synapse and axon numbers in the prefrontal cortex of rats subjected to a chronic stress model for depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00024>
- Cuadra, R. B. (s. f.). *Reflexiones acerca del objeto y metas de la psicología como ciencia natural*. [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1729-48272011000100005](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-48272011000100005)
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46-56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Dávila, JC. (3 de Octubre del 2010). Pagina de la Asignatura de Neurobiología. Webdeptos. Recuperado el 25 de Julio del 2023 <http://webdeptos.uma.es/biocel/neuro.htm>
- Dayas, C. V., Buller, K. M., Crane, J. W., Xu, Y., & Day, T. A. (2001). Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *European Journal of Neuroscience*, 14(7), 1143-1152. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01733.x>
- De Bruijn, R., & Romero, L. M. (2020). Chronic stress reverses enhanced neophobia following an acute stressor in European starlings. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological and Integrative Physiology*, 335(2), 265-274. <https://doi.org/10.1002/jez.243>
- Dean, J. R. & Keshavan, M. S. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, 27, 101-111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- Dedovic, K., Duchesne, A., Andrews, J., Engert, V., & Pruessner, J. C. (2009). The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *NeuroImage*, 47(3), 864-871. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.074>
- Demattè, M. L., Endrizzi, I., Biasioli, F., Corollaro, M., Pojer, N., Zampini, M., Aprea, E., & Gasperi, F. (2013b). Food neophobia and its relation with olfactory ability in common odour identification. *Appetite*, 68, 112-117. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.04.021>
- Departamento de Psicología de la Salud. (2007). La Memoria. [Material de apoyo, Universidad de Alicante]. <https://www.psb.ua.es>.

- Depression and anxiety: Can I have both?* (2017, June 2). Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/expert-answers/depression-and-anxiety/faq-20057989>
- Ding, X., & Staudinger, J. (2004). Induction of drug metabolism by forskolin: the role of the pregnane X receptor and the protein kinase a signal transduction pathway. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 312(2), 849-856. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.076331>
- Dess, N. K. (1993b). Saccharin's aversive taste in rats: evidence and implications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 17(4), 359-372. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(05\)80113-7](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(05)80113-7)
- Elzinga, B. M., Bakker, A., & Bremner, J. D. (2005). Stress-induced cortisol elevations are associated with impaired delayed, but not immediate recall. *Psychiatry Research*, 134(3), 211-223. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.11.007>
- Emmerson, M. G., & Spencer, K. A. (2017). Long-term effects of adolescent stress on neophobic behaviors in zebra finches are modulated by social context when in adulthood. *Hormones and Behavior*, 90, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.02.004>
- Esch, T., & Stefano, G. B. (2005). The neurobiology of love. *ResearchGate*. [https://www.researchgate.net/publication/7752806\\_The\\_Neurobiology\\_of\\_Love](https://www.researchgate.net/publication/7752806_The_Neurobiology_of_Love)
- Euston, D. R., Gruber, A. J., & McNaughton, B. L. (2012). The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron*, 76(6), 1057-1070. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.002>
- Expósito, A. N., Morillas, E., Gómez-Chacón, B., & Gallo, M. (2020). Prefrontal cortex activity patterns during taste neophobia habituation in adult and aged rats. *Behavioural Brain Research*, 392, 112717. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112717>
- Faith, M. S., Heo, M., Keller, K. L., & Pietrobelli, A. (2013). Child food neophobia is heritable, associated with less compliant eating, and moderates familial resemblance for BMI. *Obesity*, 21(8), 1650-1655. <https://doi.org/10.1002/oby.20369>

- Ferenczi, E., Tan, X., & Huang, C. L. (2019). Principles of optogenetic methods and their application to cardiac experimental systems. *Frontiers in Physiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01096>
- Finke, C., Braun, M., Ostendorf, F., Lehmann, T., Hoffmann, K., Kopp, U. A., & Ploner, C. J. (2008). The human hippocampal formation mediates short-term memory of colour-location associations. *Neuropsychologia*, 46(2), 614-623. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.004>
- Flight, I., Leppard, P., & Cox, D. N. (2003). Food neophobia and associations with cultural diversity and socio-economic status amongst rural and urban Australian adolescents. *Appetite*, 41(1), 51-59. [https://doi.org/10.1016/s0195-6663\(03\)00039-4](https://doi.org/10.1016/s0195-6663(03)00039-4)
- Frank, M. E., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2013). Stress-induced glucocorticoids as a neuroendocrine alarm signal of danger. *Brain Behavior and Immunity*, 33, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.02.004>
- Frankland, P. W., Josselyn, S. A., & Köhler, S. (2019). The neurobiological foundation of memory retrieval. *Nature Neuroscience*, 22(10), 1576-1585. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0493-1>
- Franklin, T. B., Silva, B. A., Perova, Z., Marrone, L., Masferrer, M. E., Zhan, Y., Kaplan, A., Greetham, L., Verrechia, V., Halman, A., Pagella, S., Vyssotski, A. L., Illarionova, A., Grinevich, V., Branco, T., & Gross, C. (2017). Prefrontal cortical control of a brainstem social behavior circuit. *Nature Neuroscience*, 20(2), 260-270. <https://doi.org/10.1038/nn.4470>
- Fuster, J. M. (2003). Functional Anatomy of Prefrontal Cortex. En J. L. (Ed). *Anatomy of the Prefrontal Cortex*. Eurotext.
- Gaidos, S. (2011). Cerebral delights: The amygdala, a part of the brain known for its role in fear, also helps people spot rewards - and go after them. *Science News*, 179(5), 22-25. <https://doi.org/10.1002/scin.5591790524>
- Gal-Ben-Ari, S., & Rosenblum, K. (2012). Molecular mechanisms underlying memory consolidation of taste information in the cortex. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00087>

- Galloway, A. T., Lee, Y., & Birch, L. L. (2003). Predictors and consequences of food neophobia and pickiness in young girls. *Journal of the American Dietetic Association*, 103(6), 692-698. <https://doi.org/10.1053/jada.2003.50134>
- García-Gómez, J., Alva, L. F., García-Reyna, J. C., Ortega, N., Espinoza, V., & Arias, G. (2018). Caracterización de cadenas ganglionares cervicales por US y PET-CT. *Médica Sur*, 20(3), 136-145. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2013/ms133a.pdf>
- García-Saldivar, N. L., González-López, M.R., Monroy, J., Domínguez, R. y Cruz-Morales, S. E. (2014). Efectos agudos de la restricción, choque y entrenamiento en el laberinto elevado en T en los sistemas de noradrenalina y serotonina en la corteza prefrontal. *Acta Colombiana de Psicología*, 17 (2), pp. 23-31. DOI:10.14718/ACP.2014.17.2.3
- Gaskin, S. (2019). *Behavioral Neuroscience: Essentials and Beyond*.
- Gazzaniga, M. S. (1991). Interview with Endel Tulving. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 3(1), 89-94. <https://doi.org/10.1162/jocn.1991.3.1.89>
- Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Pereira, P. D., Garcia-Cairasco, N., & De Lima Umeoka, E. H. (2018). A comprehensive overview on stress Neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>
- Grau-Perales, A., & Gallo, M. (2020). The auditory context-dependent attenuation of taste neophobia depends on D1 dopamine receptor activity in mice. *Behavioural Brain Research*, 391, 112687. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112687>
- Greenberg, R., & Mettke-Hofmann, C. (2001). Ecological Aspects of Neophobia and neophilia in birds. In *Springer eBooks* (pp. 119-178). [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1211-0\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1211-0_3)
- Grieves, R. M., Jedidi-Ayoub, S., Mishchanchuk, K., Liu, A., Renaudineau, S., & Jeffery, K. J. (2020). The place-cell representation of volumetric space in rats. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14611-7>

- Guerri, M. (2023, May 18). Anatomía y función de los cuerpos mamilares. *PsicoActiva.com: Psicología, Test Y Ocio Inteligente*. <https://www.psicoactiva.com/blog/los-cuerpos-mamilares-anatomia-y-funcion/>
- Gupta, A. R., Osadchiy, V., & Mayer, E. A. (2020). Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *17*(11), 655-672. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0341-5>
- Guskjolen, A., & Cembrowski, M. S. (2023). Engram neurons: Encoding, consolidation, retrieval, and forgetting of memory. *Molecular Psychiatry*, *28*(8), 3207-3219. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02137-5>
- Gutierrez, T. (2015). Neurobiología y Adaptación. [Guía de Estudio, Universidad Nacional Autónoma de México]. Suayet Psicología. <http://sua.psicologia.unam.mx/wp-content/uploads/2018/03/NeurobiologiaYAdaptacion.pdf>
- Hadhazy, A. (2019, February 21). Think twice: How the gut's "Second brain" influences Mood and Well-Being. *Scientific American*. <https://www.scientificamerican.com/article/gut-second-brain/>
- Hajjar, T., Goh, Y. M., Rajion, M. A., Vidyadaran, S., Li, T. A., & Ebrahimi, M. (2013). Alterations in neuronal morphology and synaptophysin expression in the rat brain as a result of changes in dietary n-6: n-3 fatty acid ratios. *Lipids in Health and Disease*, *12*(1). <https://doi.org/10.1186/1476-511x-12-113>
- Hassabis, D., Kumaran, D., Vann, S. D., & Maguire, E. A. (2007). Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(5), 1726-1731. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610561104>
- Herman, J. P., Figueiredo, H. F., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y. M., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E. (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *24*(3), 151-180. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.07.001>
- Hernandes, P. M., Batistela, M. F., Vilela-Costa, H. H., Sant'Ana, A. B., Kümpel, V. D., Tirapelle, M. C., De Oliveira Pedro Bom, A., De Andrade, T. G. C. S., & Zangrossi, H. (2021). Role of 5-HT1A receptors in the ventral hippocampus in the regulation of

- anxiety- and panic-related defensive behaviors in rats. *Behavioural Brain Research*, 408, 113296. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113296>
- Hepsomali, P., Groeger, J. A., Nishihira, J., & Scholey, A. (2020). Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) administration on stress and sleep in humans: a systematic review. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00923>
- Hillman, K. L., & Bilkey, D. K. (2012). Neural encoding of competitive effort in the anterior cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, 15(9), 1290-1297. <https://doi.org/10.1038/nn.3187>
- Hobden, K. L., & Pliner, P. (1995). Effects of a model on food neophobia in humans. *Appetite*, 25(2), 101-114. <https://doi.org/10.1006/appe.1995.0046>
- Hoorens, A., Van De Castele, M., Klöppel, G., & Pipeleers, D. (1996). Glucose promotes survival of rat pancreatic beta cells by activating synthesis of proteins which suppress a constitutive apoptotic program. *Journal of Clinical Investigation*, 98(7), 1568-1574. <https://doi.org/10.1172/jci118950>
- How memory works.* (s. f.). Derek Bok Center, Harvard University. <https://bokcenter.harvard.edu/how-memory-works>
- Hoyt, L. T., Zeiders, K. H., Ehrlich, K. B., & Adam, E. K. (2016). Positive upshots of cortisol in everyday life. *Emotion*, 16(4), 431-435. <https://doi.org/10.1037/emo0000174>
- Hu, W., Liuyang, Z., Tian, Y., Liang, J., Zhang, X., Zhang, H., Wang, G., Huo, Y., Shentu, Y., Wang, J., Wang, X., Lu, Y., Westermarck, J., Man, H., & R, L. (2022). CIP2A deficiency promotes depression-like behaviors in mice through inhibition of dendritic arborization. *EMBO Reports*, 23(12). <https://doi.org/10.15252/embr.202254911>
- Hyer, M. M., Shaw, G. A., Goswamee, P., Dyer, S. K., Burns, C. M., Soriano, E., Sánchez, C., Rowson, S. A., McQuiston, A. R., & Neigh, G. N. (2021). Chronic adolescent stress causes sustained impairment of cognitive flexibility and hippocampal synaptic strength in female rats. *Neurobiology Of Stress*, 14, 100303. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100303>

- Ikegame, S., Yoshimoto, M., & Miki, K. (2022). Simultaneous measurement of central amygdala neuronal activity and sympathetic nerve activity during daily activities in rats. *Experimental Physiology*, 107(9), 1071-1080. <https://doi.org/10.1113/ep090538>
- Isaacs, E., Vargha-Khadem, F., Watkins, K. E., Lucas, A., Mishkin, M., & Gadian, D. G. (2003). Developmental amnesia and its relationship to degree of hippocampal atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(22), 13060-13063. <https://doi.org/10.1073/pnas.1233825100>
- Jaeger, S. R., Chheang, S. L., Roigard, C. M., & Cardello, A. V. (2022). Individual differences in food neophobia and private body consciousness influence product-elicited emotional valence and arousal. *Food Quality and Preference*, 99, 104566. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2022.104566>
- Jiang, A., Tran, T., Madison, F. N., & Bakker, A. B. (2019). Acute stress-induced cortisol elevation during memory consolidation enhances pattern separation. *Learning & Memory*, 26(4), 121-127. <https://doi.org/10.1101/lm.048546.118>
- Job, R. F. S., & Barnes, B. W. (1995). Stress and consumption: inescapable shock, neophobia, and quinine finickiness in rats. *Behavioral Neuroscience*, 109(1), 106-116. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.109.1.106>
- Johnson, J. O. (2016). *Autonomic Nervous System Physiology*. Elsevier. <https://fundanest.org.ar/wp-content/uploads/2016/07/AUTONOMIC-NERVOUS-SYSTEM-PHYSIOLOGY.pdf>
- Josselyn, S. A., & Tonegawa, S. (2020). Memory engrams: Recalling the past and imagining the future. *Science*, 367(6473). <https://doi.org/10.1126/science.aaw4325>
- Kalisch, R., Schubert, M., Jacob, W., Keßler, M., Hemauer, R., Wigger, A., Landgraf, R., & Auer, D. P. (2005). Anxiety and hippocampus volume in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 31(5), 925-932. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300910>
- Kennerley, S. W., & Walton, M. E. (2011). Decision making and reward in frontal cortex: Complementary evidence from neurophysiological and neuropsychological studies. *Behavioral Neuroscience*, 125(3), 297-317. <https://doi.org/10.1037/a0023575>

- Kim, J., Kwon, J., Kim, H. S., Josselyn, S. A., & Han, J. H. (2013b). Memory recall and modifications by activating neurons with elevated CREB. *Nature Neuroscience*, *17*(1), 65-72. <https://doi.org/10.1038/nn.3592>
- Kirschbaum, C., Wolf, O. T., May, M. A., Wippich, W., & Hellhammer, D. H. (1996). Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sciences*, *58*(17), 1475-1483. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(96\)00118-x](https://doi.org/10.1016/0024-3205(96)00118-x)
- Kolla, N. J., & Bortolato, M. (2020). The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behavior: A tale of mice and men. *Progress in Neurobiology*, *194*, 101875. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101875>
- Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waśkow, M., Steliga, A., & Moryś, J. (2017). BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *38*(3), 579-593. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4>
- Knaapila, A., Silventoinen, K., Broms, U., Rose, R. J., Perola, M., Kaprio, J., & Tuorila, H. (2010). Food Neophobia in young adults: genetic architecture and relation to personality, pleasantness and use frequency of foods, and Body Mass Index—A twin study. *Behavior Genetics*, *41*(4), 512-521. <https://doi.org/10.1007/s10519-010-9403-8>
- Knierim, J. (2015). The hippocampus. *Current Biology*, *25*(23), R1116-R1121. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.049>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, *3*(8), 760-773. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)00104-8)
- Laguna, M., DDS. (2023, October 30). *Nervios espinales*. Kenhub. <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/nervios-espinales>
- Laine, C. M., Spitzer, K., Mosher, C. P., & Gothard, K. M. (2009). Behavioral triggers of skin conductance responses and their neural correlates in the primate amygdala. *Journal of Neurophysiology*, *101*(4), 1749-1754. <https://doi.org/10.1152/jn.91110.2008>

- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(12), a009621. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
- Léger, M., Quiedeville, A., Bouët, V., Haelewyn, B., Boulouard, M., Schumann-Bard, P., & Freret, T. (2013). Object recognition test in mice. *Nature Protocols*, 8(12), 2531-2537. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.155>
- Lesburguères, E., Gobbo, O. L., Alaux-Cantin, S., Hambücken, A., Trifilieff, P., & Bontempi, B. (2011). Early tagging of cortical networks is required for the formation of enduring associative memory. *Science*, 331(6019), 924-928. <https://doi.org/10.1126/science.1196164>
- Lethbridge-Çejku, M., Schiller, J. S., & Bernadel, L. (2004). Summary Health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2002. *PubMed*, 222, 1-151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15791763>
- Li, L., Sheng, P., Li, T., Fields, C. J., Hiers, N. M., Wang, Y., Li, J., Guardia, C. M., Licht, J. D., & Xie, M. (2021). Widespread microRNA degradation elements in target mRNAs can assist the encoded proteins. *Genes & Development*, 35(23-24), 1595-1609. <https://doi.org/10.1101/gad.348874.121>
- Li, S., Fan, Y., Wang, W., & Tang, Y. (2012c). Effects of acute restraint stress on different components of memory as assessed by object-recognition and object-location tasks in mice. *Behavioural Brain Research*, 227(1), 199-207. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.10.007>
- Lin, J., & Reilly, S. (2012). Amygdala-gustatory insular cortex connections and taste neophobia. *Behavioural Brain Research*, 235(2), 182-188. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.040>
- Liu, J., Hu, T., Zhang, M., Xu, C., Yuan, M., & Li, R. (2021). Differential efferent projections of GABAergic neurons in the basolateral and central nucleus of amygdala in mice. *Neuroscience Letters*, 745, 135621. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135621>
- Los 9 tipos de terapia psicológica. (s.f.). Ryapsicólogos. Recuperado el 24 de Julio del 2023 <https://www.ryapsicologos.net/tipos-de-terapia-psicologica/>

Maggi, S., Peyrache, A., & Humphries, M. D. (2018). An ensemble code in medial prefrontal cortex links prior events to outcomes during learning. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04638-2>

MAOA gene: MedlinePlus Genetics. (n.d.). <https://medlineplus.gov/genetics/gene/maoa/>

Markov, D. D., & Новосадова, E. B. (2022). Chronic Unpredictable mild stress model of depression: possible sources of poor reproducibility and latent variables. *Biology*, 11(11), 1621. <https://doi.org/10.3390/biology11111621>

Maroun, M., & Akirav, I. (2007). Arousal and stress effects on consolidation and reconsolidation of recognition memory. *Neuropsychopharmacology*, 33(2), 394-405. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301401>

McCarthy, M. M., Pfaff, D. W., & Schwartz-Giblin, S. (1991). Midbrain central gray GABAA receptor activation enhances, and blockade reduces, sexual behavior in the female rat. *Experimental Brain Research*, 86(1). <https://doi.org/10.1007/bf00231045>

McCulloch, B., Scuse, J. y Stinear, C. (s. f.). Fight or Flight: The Importance of Understanding our Defence System. [https://www.victoria.ac.nz/\\_data/assets/pdf\\_file/0015/920121/McCulloch-et-al.pdf](https://www.victoria.ac.nz/_data/assets/pdf_file/0015/920121/McCulloch-et-al.pdf)

McEwen, B. S. (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance11Published on the World Wide Web on 22 November 2000. *Brain Research*, 886(1-2), 172-189. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02950-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02950-4)

Microbiome. (n.d.). Genome.gov. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Microbiome>

Minor, T. R. (1990). Conditioned fear and neophobia following inescapable shock. *Animal Learning & Behavior*, 18(2), 212-226. <https://doi.org/10.3758/bf03205261>

Moghaddam, A. H., Roohbakhsh, A., Rostami, P., Heidary-Davishani, A., & Zarrindast, M. (2008). GABA and histamine interaction in the basolateral amygdala of rats in the Plus-Maze test of Anxiety-Like behaviors. *Pharmacology*, 82(1), 59-66. <https://doi.org/10.1159/000131110>

- Mokhtar, M. (2023, July 24). *Neuroanatomy, periaqueductal gray*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554391/>
- Morel, C., Montgomery, S., Li, L., Cuttoli, R. D., Teichman, E. M., Juarez, B., Tzavaras, N., Ku, S. M., Flanigan, M. E., Cai, M., Walsh, J. J., Russo, S. J., Nestler, E. J., Calipari, E. S., Friedman, A. K., & Han, M. (2022). Midbrain projection to the basolateral amygdala encodes anxiety-like but not depression-like behaviors. *Nature Communications*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29155-1>
- Moscovitch, M. (s. f.). Systems consolidation, transformation and reorganization: Multiple Trace Theory, Trace Transformation Theory and their Competitors. *The Oxford Handbook of Human Memory*, 1.
- Mou, X., Cheng, J., Yu, Y., Kee, S. E., & Ji, D. (2018). Comparing mouse and rat hippocampal place cell activities and firing sequences in the same environments. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00332>
- Mucha, M., Skrzypiec, A. E., Kolenchery, J. B., Brambilla, V., Patel, S. R., Labrador-Ramos, A., Kudla, L., Murrall, K., Skene, N., Dymicka-Piekarska, V., Klejman, A., Przewłocki, R., Mosienko, V., & Pawlak, R. (2023). miR-483-5p offsets functional and behavioural effects of stress in male mice through synapse-targeted repression of Pgap2 in the basolateral amygdala. *Nature Communications*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37688-2>
- Muhammad, R., Abdullah, K., Zahari, M. S. M., & Sharif, M. S. M. (2015b). Revealing the scenario of food neophobia among higher learning institution students from Klang Valley, Malaysia. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 170, 292-299. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2015.01.039>
- Nadel, L. (2000). Multiple trace theory of human memory: Computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Wiley Online Library*. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:4](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:4)
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 217-227.
- Naranjo, D. L. D. (2011). Estrés laboral y sus factores de riesgo psicosocial (Work stress and psychosocial risk factors) (Estresse no trabalho e fatores psicossociais de risco). CES

- Nater, U. M., Moor, C., Okere, U., Stallkamp, R., Martin, M., Ehlert, U., & Kliegel, M. (2007). Performance on a declarative memory task is better in high than low cortisol responders to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, *32*(6), 758-763. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.05.006>
- Nelissen, E., Prickaerts, J., & Blokland, A. (2018b). Acute stress negatively affects object recognition early memory consolidation and memory retrieval unrelated to state-dependency. *Behavioural Brain Research*, *345*, 9-12. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.02.027>
- Núñez, A. (2008). Síndrome del burnout: revisión del arte sobre el estrés en el trabajador. [Tesis de pregrado]. Universidad de Sonora.
- Okuda, S., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (2004). Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(3), 853-858. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307803100>
- Olson, I. R., Page, K., Moore, K. S., Chatterjee, A., & Verfaellie, M. (2006). Working memory for conjunctions relies on the medial temporal lobe. *The Journal of Neuroscience*, *26*(17), 4596-4601. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1923-05.2006>
- Osorio-Gómez, D., Guzmán-Ramos, K., & Bermúdez-Rattoni, F. (2018). Neurobiology of neophobia and its attenuation. In *Elsevier eBooks* (pp. 111-128). <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-101931-3.00006-9>
- Ospina-García, N., Pérez-Lohman, C., Vargas-Jaramillo, J. D., Cervantes-Arriaga, A., & Rodríguez-Violante, M. (2017). Ganglios basales y conducta. *Revista Mexicana de Neurociencia*, *18*(6), 74-86. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2017/rmn176g.pdf>
- Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man.

*Neuropsychologia*, 28(10), 1021-1034. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(90\)90137-d](https://doi.org/10.1016/0028-3932(90)90137-d)

Park, A. J., Shetty, M., Baraban, J. M., & Abel, T. (2020). Selective role of the translin/trax RNase complex in hippocampal synaptic plasticity. *Molecular Brain*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13041-020-00691-5>

Pavlov, I. P. (1997). *Los Reflejos Condicionados: Lecciones Sobre La Funcion De Los Grandes Hemisferios* (1A. Ed., 1A. Reimp.). Malaga: S.P.I.

Pearson-Leary, J., Chun-Yu, Z., Bittinger, K., Eacret, D., Luz, S., Vigderman, A., Dayanim, G., & Bhatnagar, S. (2019). The gut microbiome regulates the increases in depressive-type behaviors and in inflammatory processes in the ventral hippocampus of stress vulnerable rats. *Molecular Psychiatry*, 25(5), 1068-1079. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0380-x>

Pelchat, M. L., & Pliner, P. (1986). Antecedents and correlates of feeding problems in young children. *Journal of Nutrition Education*, 18(1), 23-29. [https://doi.org/10.1016/s0022-3182\(86\)80263-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3182(86)80263-1).

*PER1 period circadian regulator 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI*. (n.d.). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5187>

Peterson, D. C. (2023, August 8). *Neuroanatomy, mammillary bodies*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537192/>

*Poor Nutrition | CDC*. (s.f.). <https://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/factsheets/nutrition.htm>

Ponomarev, I., Rau, V., Eger, E. I., Harris, R. A., & Fanselow, M. S. (2010). Amygdala transcriptome and cellular mechanisms underlying Stress-Enhanced fear learning in a RAT model of posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 35(6), 1402-1411. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.10>

Pottier, P., Hardouin, J., Dejoie, T., Castillo, J., Loupp, A. L., Planchon, B., Bonnaud, A., & LeBlanc, V. R. (2015). Effect of extrinsic and Intrinsic Stressors on Clinical Skills

Performance in Third-Year Medical Students. *Journal of General Internal Medicine*, 30(9), 1259-1269. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3314-6>

Powell, N. J., & Redish, A. D. (2016). Representational changes of latent strategies in rat medial prefrontal cortex precede changes in behaviour. *Nature Communications*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms12830>

Preston, A. R., & Eichenbaum, H. (2013). Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Current Biology*, 23(17), R764-R773. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041>

Privitera, M., Von Ziegler, L., Floriou-Servou, A., Duss, S. N., Zhang, R., Leimbacher, S., Sturman, O., Waag, R., Roessler, F. K., Heylen, A., Vermeiren, Y., Van Dam, D., De Deyn, P. P., & Bohacek, J. (2023). Noradrenaline release from the locus coeruleus shapes stress-induced hippocampal gene expression. *bioRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)*. <https://doi.org/10.1101/2023.02.02.526661>

Professional, C. C. M. (s.f.). *Cortisol*. Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/22187-cortisol>

Qi, C., Wang, Z., Bai, W., Liu, T., & Zheng, X. (2020). Reduced information transmission of medial prefrontal cortex to basolateral amygdala inhibits exploratory behavior in depressed rats. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.608587>

Radley, J. J., & Morrison, J. H. (2005). Repeated stress and structural plasticity in the brain. *Ageing Research Reviews*, 4(2), 271-287. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.03.004>

Ramos, J. M. (2020). Perirhinal cortex supports both taste neophobia and its attenuation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 173, 107264. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107264>

Rao-Ruiz, P., Couey, J. J., Marcelo, I. M., Bouwkamp, C. G., Slump, D. E., Matos, M. R., Van Der Loo, R. J., Martins, G. J., Van Den Hout, M. C. G. N., Van IJcken, W. F. J., Costa, R. M., Van Den Oever, M. C., & Kushner, S. A. (2019). Engram-specific transcriptome profiling of contextual memory consolidation. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09960-x>

*Rat behaviour in rodent control.* (s.f.). <https://bpca.org.uk/test-news/rat-behaviour-in-rodent-control/222905>

Rawashdeh, O., Jilg, A., Maronde, E., Fahrenkrug, J., & Stehle, J. H. (2016). Period1 gates the circadian modulation of memory-relevant signaling in mouse hippocampus by regulating the nuclear shuttling of the CREB kinase pP90RSK. *Journal of Neurochemistry*, 138(5), 731-745. <https://doi.org/10.1111/jnc.13689>

Regueiro, A. M. (s. f.). Conceptos Básicos. ¿Qué es el estrés y cómo nos afecta?. Recuperado de: <https://www.uma.es/media/files/tallerestr%C3%A9s.pdf>

Rehman, S. (2023, July 30). *Biochemistry, G protein coupled receptors*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518966/>

Roediger, H. L., & McDermott, K. B. (1995). Creating false memories: Remembering words not presented in lists. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 21(4), 803-814. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.21.4.803>

Roosendaal, B., Portillo-Marquez, G., & McGaugh, J. L. (1996). Basolateral amygdala lesions block glucocorticoid-induced modulation of memory for spatial learning. *Behavioral Neuroscience*, 110(5), 1074-1083. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.110.5.1074>

Ruiz, J. E., Neto, J. B., Schoedl, A. F., & De Mello, M. F. (2007). Psiconeuroendocrinologia do transtorno de estresse pós-traumático. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29(supl 1), s7-s12. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462007000500003>

Salazar, F., Herrera-Covarrubias, D., Coria-Ávila, G. A., Hernández, L. G., Toledo, R., Hernández-Aguilar, M. E., & Manzo, J. (2023). The Brain-Like Enteric nervous system. In *Physiology*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.112571>

- Sapolsky, R. M., Krey, L., & McEwen, B. S. (1984). Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(19), 6174-6177. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.19.6174>
- Sarin, H. V., Taba, N., Fischer, K., Esko, T., Kanerva, N., Moilanen, L., Saltevo, J., Joensuu, A., Borodulin, K., Männistö, S., Kristiansson, K., & Perola, M. (2019). Food neophobia associates with poorer dietary quality, metabolic risk factors, and increased disease outcome risk in population-based cohorts in a Metabolomics study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 110(1), 233-245. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz100>
- Schwabe, L., & Wolf, O. T. (2010). Learning under stress impairs memory formation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93(2), 183-188. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.09.009>
- Scott-Solomon, E., Boehm, E., & Kuruvilla, R. (2021). The sympathetic nervous system in development and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 22(11), 685-702. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00523-y>
- Serrano, C., MD. (2023, November 2). 12 *Pares craneales*. Kenhub. <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/12-pares-craneales>
- Shimamura, A. P., Jurica, P. J., Mangels, J. A., Gershberg, F. B., & Knight, R. T. (1995). Susceptibility to Memory Interference Effects following Frontal Lobe Damage: Findings from Tests of Paired-Associate Learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7(2), 144-152. <https://doi.org/10.1162/jocn.1995.7.2.144>
- Siegel, J. Z., & Crockett, M. J. (2013). How serotonin shapes moral judgment and behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1299(1), 42-51. <https://doi.org/10.1111/nyas.12229>
- Silva, A. J., Kogan, J. H., Frankland, P. W., & Kida, S. (1998c). CREB AND MEMORY. *Annual Review of Neuroscience*, 21(1), 127-148. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.21.1.127>
- Smeets, T., Giesbrecht, T., Jelčić, M., & Merckelbach, H. (2007). Context-dependent enhancement of declarative memory performance following acute psychosocial

- stress. *Biological Psychology*, 76(1-2), 116-123.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.07.001>
- Solís, H., & López-Hernández, E. (2009). Neuroanatomía funcional de la memoria. *Archivos de neurociencias*, 14(3), 176-187. <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2009/ane093f.pdf>
- Song, D., Wang, C., Jin, Y., Deng, Y., Yan, Y., Wang, D., Zhu, Z., Zhang, K., Wang, Z., Wu, Y., Ni, J., Qing, H., & Quan, Z. (2023). Mediodorsal thalamus-projecting anterior cingulate cortex neurons modulate helping behavior in mice. *Current Biology*, 33(20), 4330-4342.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.08.070>
- Squire, L. R. Encyclopedia of Learning and Memory [versión electrónica]. Utah, USA. Macmillan Library Reference. [http://psychnet.wustl.edu/memory/wp-content/uploads/2018/04/BC\\_Roediger-1992-1.pdf](http://psychnet.wustl.edu/memory/wp-content/uploads/2018/04/BC_Roediger-1992-1.pdf)
- Stepanichev, M. Y., Дыгалo, Н. Н., Grigoryan, G. A., Шишкина, Г. Т., & Gulyaeva, N. V. (2014). Rodent models of depression: neurotrophic and neuroinflammatory biomarkers. *BioMed Research International*, 2014, 1-20.  
<https://doi.org/10.1155/2014/932757>
- Sul, J. H., Kim, H., Huh, N., Lee, D., & Jung, M. W. (2010). Distinct Roles of Rodent Orbitofrontal and Medial Prefrontal Cortex in Decision Making. *Neuron*, 66(3), 449-460. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.033>
- Sun, X., Bernstein, M. J., Meng, M., Rao, S., Sørensen, A. T., Yao, L., Zhang, X., Anikeeva, P., & Lin, Y. (2020). Functionally Distinct Neuronal Ensembles within the Memory Engram. *Cell*, 181(2), 410-423.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.055>
- Sutherland, R. J., Lee, J. Q., McDonald, R. J., & Lehmann, H. (2019). Has multiple trace theory been refuted? *Hippocampus*, 30(8), 842-850. <https://doi.org/10.1002/hipo.23162>
- Takeuchi, D., Roy, D. S., Muralidhar, S., Kawai, T., Bari, A., Lovett, C., Sullivan, H. A., Wickersham, I. R., & Tonegawa, S. (2022). Cingulate-motor circuits update rule representations for sequential choice decisions. *Nature Communications*, 13(1).  
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-32142-1>

- Thompson-Schill, S. L., Jonides, J., Marshuetz, C., Smith, E. E., D'Esposito, M., Kan, I. P., Knight, R. T., & Swick, D. (2002). Effects of frontal lobe damage on interference effects in working memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 2(2), 109-120. <https://doi.org/10.3758/cabn.2.2.109>
- Tonegawa, S., Pignatelli, M., Roy, D. S., & Ryan, T. J. (2015). Memory engram storage and retrieval. *Current Opinion in Neurobiology*, 35, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.07.009>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: From synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81(1), 12-34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
- Torres, M, E. (s.f.). Nacimiento y evolución de la psicología como ciencia. Centroelia. Recuperado el 25 de Julio del 2023 <https://www.centroeleia.edu.mx/blog/nacimiento-y-evolucion-de-la-psicologia-como-ciencia/>
- Torres, S., & Nowson, C. (2007b). Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition*, 23(11-12), 887-894. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.08.008>
- Tortosa, A. y Reiriz, J. (s. f.). Sistema Nervioso. Anatomía. Recuperado de: <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/99/Sistema%20nervioso.pdf?1358605492>
- Trapid, A. (2021) The Effects of Parasite Stress Levels on Conspicuous Consumption and Neophobia. [Tesis de Maestría], Concordia University.
- Tripathi, S. J., Chakraborty, S., Srikumar, B. N., Raju, T., & Rao, B. S. (2019). Basolateral amygdalar inactivation blocks chronic stress-induced lamina-specific reduction in prefrontal cortex volume and associated anxiety-like behavior. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 88, 194-207. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.07.016>
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 865-871. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00429-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00429-4)

- Tuorila, H., Meiselman, H. L., Bell, R., Cardello, A. V., & Johnson, W. F. (1994). Role of sensory and cognitive information in the enhancement of certainty and linking for novel and familiar foods. *Appetite*, 23(3), 231-246.  
<https://doi.org/10.1006/appe.1994.1056>
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 397-409.  
<https://doi.org/10.1038/nrn2647>
- Universidad Católica del Cuyo. (s. f.). Neurología. Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso.  
<http://fcm.uccuyosl.edu.ar/images/pdf/neurologia.pdf>
- Universidad de Jaen. (2005). Tema 2. La psicología como ciencia. Introducción a la Psicología. <http://www4.ujaen.es/~eramirez/Descargas/tema2>
- Uwaya, A., Lee, H., Park, J., Lee, H., Muto, J., Nakajima, S., Ohta, S., & Mikami, T. (2016). Acute immobilization stress following contextual fear conditioning reduces fear memory: timing is essential. *Behavioral and Brain Functions*, 12(1).  
<https://doi.org/10.1186/s12993-016-0092-1>
- Vargas-Mendoza, J. E. (2006). Condicionamiento clásico pavloviano: apuntes para un seminario. Asociación Oaxaqueña de Psicología.
- Velazquez, F. N., Caputto, B. L., & Boussin, F. D. (2015). c-Fos importance for brain development. *Aging*, 7(12), 1028-1029. <https://doi.org/10.18632/aging.100862>
- Voytek, B., & Knight, R. T. (2010). Prefrontal cortex and basal ganglia contributions to visual working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(42), 18167-18172. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007277107>
- Wall, M. J., Collins, D., Chéry, S. L., Allen, Z., Pastuzyn, E. D., George, A. J., Nikolova, V. D., Moy, S. S., Philpot, B. D., Shepherd, J. D., Müller, J., Ehlers, M., Mabb, A. M., & Corrêa, S. A. (2018). The Temporal Dynamics of Arc Expression Regulate Cognitive Flexibility. *Neuron*, 98(6), 1124-1132.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.012>
- Walf, A. A., & Frye, C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, 2(2), 322-328.  
<https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>

- Walker, J., Ramsey, A. K., Fowler, S., & Schachtman, T. R. (2012). Effects of Swim Stress on Neophobia and Reconditioning Using a Conditioned Taste Aversion Procedure. *The Psychological Record*, 62(2), 295-306. <https://doi.org/10.1007/bf03395803>
- Wang, H., Xu, J., Lazarovici, P., Quirion, R., & Zheng, W. (2018). cAMP Response Element-Binding Protein (CREB): a possible signaling molecule link in the pathophysiology of schizophrenia. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00255>
- Wang, I., Ho, P., & Tsai, K. (2022). MicroRNAs in Learning and Memory and Their Impact on Alzheimer's Disease. *Biomedicines*, 10(8), 1856. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081856>
- Waxenbaum, J. A. (2023, July 24). *Anatomy, autonomic nervous system*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539845/>
- WebMD Editorial Contributor. (2016, May 18). *The difference between epinephrine and norepinephrine*. WebMD. <https://www.webmd.com/brain/difference-between-epinephrine-and-norepinephrine>
- Westerga, J., & Gramsbergen, A. (1993). The effect of early movement restriction: an EMG study in the Rat. *Behavioural Brain Research*, 59(1-2), 205-209. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90167-o](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90167-o)
- Winocur, G., & Moscovitch, M. (2011). Memory transformation and systems consolidation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(05), 766-780. <https://doi.org/10.1017/s1355617711000683>
- Winocur, G., Moscovitch, M., Caruana, D. A., & Binns, M. A. (2005). Retrograde amnesia in rats with lesions to the hippocampus on a test of spatial memory. *Neuropsychologia*, 43(11), 1580-1590. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.01.013>
- Wood, S. K., Walker, H., Valentino, R. J., & Bhatnagar, S. (2010). Individual differences in reactivity to social stress predict susceptibility and resilience to a depressive phenotype: role of Corticotropin-Releasing factor. *Endocrinology*, 151(4), 1795-1805. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1026>

- Yang, I., Han, S. J., Kaur, G., Crane, C. A., & Parsa, A. T. (2010). The role of microglia in central nervous system immunity and glioma immunology. *Journal of Clinical Neuroscience*, *17*(1), 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.05.006>
- Yiu, A. P., Mercaldo, V., Chen, Y., Richards, B. A., Rashid, A. J., Hsiang, H. L., Pressey, J. C., Mahadevan, V., Tran, M. M., Kushner, S. A., Woodin, M. A., Frankland, P. W., & Josselyn, S. A. (2014b). Neurons are recruited to a memory trace based on relative neuronal excitability immediately before training. *Neuron*, *83*(3), 722-735. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.017>
- Yoshida, M., Nagatsuka, Y., Muramatsu, S., & Nijima, K. (1991). Differential roles of the caudate nucleus and putamen in motor behavior of the cat as investigated by local injection of GABA antagonists. *Neuroscience Research*, *10*(1), 34-51. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(91\)90018-t](https://doi.org/10.1016/0168-0102(91)90018-t)
- Young, S. N. (2008, September 1). *The neurobiology of human social behaviour: an important but neglected topic*. PubMed Central (PMC). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2527715/>
- Zhao, J., Liu, C., Zhang, F., Zheng, Z., Luo, F., Xia, J., Wang, Y., Zhang, Z., Jin-Xiang, T., Song, Z., Li, S., Xu, K., Chen, M., Jiang, C., He, C., Tang, L., Hu, Z., Guo, D., & Ren, S. (2022). A paraventricular thalamus to central amygdala neural circuit modulates acute stress-induced heightened wakefulness. *Cell Reports*, *41*(11), 111824. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111824>
- Zhong, F., Liu, L., Wei, J., Hu, Z., Li, L., Wang, S., Xu, J., Zhou, X., Li, C., Yang, Z., & Dai, R. (2019). Brain-Derived neurotrophic factor precursor in the hippocampus regulates both depressive and Anxiety-Like behaviors in rats. *Frontiers in Psychiatry*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00776>
- Zorawski, M., Blanding, N., Kuhn, C. M., & LaBar, K. S. (2006). Effects of stress and sex on acquisition and consolidation of human fear conditioning. *Learning & Memory*, *13*(4), 441-450. <https://doi.org/10.1101/lm.189106>