



SUMA PSICOLOGICA

Desde el Bioterio

Esta sección pretende recoger artículos empíricos y de revisión concernientes al uso, salud y bienestar de los animales de laboratorio. Está dirigida a todos aquellos investigadores y profesionales del país que trabajan con estos animales, no sólo a aquellos que lo hacemos desde la psicología: en consecuencia, cuenta con un equipo editorial especializado en animales de laboratorio, conformado por investigadores de diversas disciplinas. Esta sección se centra principal, aunque no exclusivamente, en artículos cortos (de 5 páginas o menos) y procura dar tiempos de revisión expeditos.

Para someter a artículos a esta sección se debe utilizar el procedimiento descrito en la página web de la revista:

www.konradlorenz.edu.co/sumapsicologica

MODELOS ANIMALES: UNA REVISIÓN DESDE TRES PRUEBAS UTILIZADAS EN ANSIEDAD

ANIMAL MODELS: A REVIEW FROM THREE TESTS USED IN ANXIETY

Lady Andrea Polanco

Laboratorio de Análisis Experimental del Comportamiento.

Konrad Lorenz Fundación Universitaria, Colombia

Cristina Vargas-Irwin

Manuel Eduardo Góngora

Centro de Investigaciones en Biomodelos

RESUMEN

Palabras clave: *modelo animal, ansiedad, respuesta condicionada y respuesta incondicionada.*

Recibido: *Septiembre 9 2011*
Aceptado: *Noviembre 16 2011*

El objetivo de este artículo es presentar una revisión de los modelos animales más utilizados para estudiar ansiedad, buscando hacer una presentación de tres instrumentos usados en laboratorio. Se describe la importancia del uso de modelos animales para la comprensión del comportamiento humano, se presentan los dos grupos de modelos animales y las pruebas más representativas para cada uno de éstos.

ABSTRACT

Keywords: *animal model, anxiety, conditioned response and unconditioned response.*

The aim of this paper is to present a review of commonly used animal models to study anxiety, looking to make a presentation of three instruments used in the laboratory. It describes the importance of using animal models for understanding human behavior; there are two groups of animal models and the most representative tests for each of these.

El miedo se define como una respuesta que da un organismo ante una amenaza real, conocida, externa o potencialmente que puede poner en peligro su homeostasis, pero que garantiza la supervivencia de los individuos dotados de capacidad para enfrentarse ante una situación amenazadora o potencialmente dañina (Becerra-García, Madalena, Estanislau, Rodríguez-Rico & Dias, 2007; Bourin, Petit-Demoulière, Dhonchadha & Hascöet, 2007) incluye respuestas tanto de aspectos fisiológicos como comportamentales (Belzung & Griebel, 2001; Cruz-Morales, González-Reyez, Gómez-Romero & Arriaga, 2003).

En el humano, cuando la respuesta es excesiva o desadaptativa, los síntomas son intensos y genera un grado de incapacidad en el ámbito familiar, social y laboral, se considera patológico denominándose trastorno de ansiedad (Belzung & Griebel, 2001). En el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV, siglas en inglés) se describen distintas formas de este trastorno, las cuales incluye fobia, ansiedad generalizada, estrés postraumático, trastorno de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo (DSM-IV, 1994).

En Colombia, los datos del 2003 de la encuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS), señalan que los trastornos de ansiedad son el tipo de trastorno de salud Mental de mayor prevalencia a nivel nacional, afectando al 19.3% de la población. De acuerdo con estos datos, Bogotá exhibe la prevalencia vitalicia más elevada de trastornos de ansiedad (46,7%) (Posada-Villa, Buitrago-Bonilla, Medina-Barreto & Rodríguez-Ospina, 2006).

Por otra parte, se asume que el estado emocional de ansiedad en humanos es equivalente a la respuesta de miedo en animales (Cruz-Morales et al., 2003), por lo cual, las investigaciones con modelos animales no humanos permiten imitar los procesos psicológicos normales y anormales como síntomas o síndromes psicopatológicos humanos y tratamientos para estas enfermedades (Laborda, 2009), debido a que algunos mecanismos básicos son compartidos entre las diferentes especies; de acuerdo a Darwin (1859), el hombre evolutivamente está conectado con el resto de los animales.

Algunos modelos de ansiedad incluyen procedimientos con humanos, sin embargo son menos utilizados debido a razones éticas y económicas. (Becerra-García et al., 2007). Los modelos animales no humanos, han sido bastante manejados para explicar patologías, en especial ansiedad, ya que cuentan con algunas ventajas como: tener control sobre el ambiente en que están los sujetos y de la historia conductual, se puede realizar una gran cantidad de manipulaciones experimentales que permiten evaluar la eficacia terapéutica de diferentes tratamientos y de manera que se pueda validar los modelos (Cruz-Morales et al., 2003; Ribes-Iñesta, 2011). Por ello Leite-Hunziker y Pérez-Acosta (2001) señalan que los modelos animales para que se asemejen a las condiciones originales de los humanos deben contemplar diferencialmente la etiología, fisiología, sintomatología y su tratamiento, pero se debe salvaguardar el buen trato de las especies animales de acuerdo a las legislaciones que dictaminan el manejo y uso de animales de laboratorio en cuanto a restricciones ambientales y de movimiento, demandas excesivas de esfuerzo, privación de agua y alimento, estímulos aversivos, administración de drogas, preparaciones crónicas, aislamiento, y otras más (Ribes-Iñesta, 2011).

La ansiedad ha sido estudiada extensamente en modelos animales y existen más de treinta utilizados. Algunos recurren a *respuestas condicionadas* y otros modelos utilizan respuestas más naturales de la especie por lo cual son considerados modelos etológicos o de *respuestas no condicionadas* (Becerra-García et al., 2007; Blanchard, Blanchard y Rogers, 1991; Cruz-Morales et al., 2003; Rodgers, Cao, Dalvi & Holmes, 1997a).

Los Modelos de Respuesta Condicionada, se basan en la capacidad de responder ante un estímulo con la respuesta específica a otro estímulo. Generalmente se presenta un estímulo aversivo, comúnmente un choque eléctrico, aplicado al animal quien debe emitir una respuesta determinada. Estos modelos permiten un control bastante preciso de los niveles de conducta basal por parte del experimentador, pero casi permanentemente requieren que los sujetos de experimentación sean entrenados y se

incluyan en el diseño experimental varios grupos de sujetos control para descartar los efectos no específicos del tratamiento sobre aspectos como el aprendizaje, la memoria, apetito y las funciones motoras y perceptuales.

Algunas limitaciones en cuanto a su uso se conocen de estos modelos. Al exponer los sujetos a estímulos no habituales, se debe hacer un entrenamiento previo, además muchas de las versiones del modelo de condicionamiento están condicionadas según el grupo que la usa, y en cada una de ellas hay modificaciones en los parámetros de la prueba, por tanto no solo encontramos una gran cantidad de pruebas animales en la biografía, sino que además éstas difieren por sus dimensiones múltiples y a veces mal comprendidas (Cruz-Morales et al., 2003; Gómez, Saldívar, Rodríguez, 2002).

Existen dos tipos dentro de este grupo de modelos, los basados en el condicionamiento pavloviano o asociativo que comprende la denominada respuesta emocional condicionada (REC) y la supresión condicionada de presionar palanca (Millenson & Leslie, 1974; Estes & Skinner, 1941) y los basados en el condicionamiento operante o instrumental, el cual implica un conflicto aproximación-evitación, denominados modelos de conflicto (Pinheiro, Zangrossi, Del-Ben & Graeff, 2007).

El Condicionamiento Clásico, condicionamiento pavloviano o condicionamiento respondiente, es un tipo de aprendizaje asociativo que fue demostrado por primera vez por Pavlov (1927), siendo una extensión de su investigación sobre el proceso de digestión en perros.

Los modelos de respuesta condicionada están basados en este tipo de aprendizaje y algunos han utilizado el condicionamiento pavloviano de miedo como principal prueba para evaluar ansiedad. Este procedimiento es el más antiguo y más ampliamente estudiado, en diferentes especies tanto en modelos animales no humanos como humanos (Fanselow, 2004; Domjan, 2005; Davis 1992; LeDoux, 1995). Su objetivo principal es determinar las variables que influyen en la formación de reflejos condicionados y luego especificar sus mecanismos de acción (Randich & LoLordo, 1979).

Varios autores han continuado utilizando este modelo y han hecho grandes contribuciones como: la introducción de modelos condicionados más complejos con dinámicas contextuales en la cual el miedo y la ansiedad se manifiestan (Mineka & Zinbarg, 1996), hallazgos en investigaciones con animales delinean el circuito lóbulo-temporal encargado del miedo condicionado (Blair, Schafe, Bauer, Rodrigues y LeDoux, 2001) y hay evidencia que soporta contribuciones similares de áreas del cerebro del aprendizaje del miedo (LaBar, Gatenby, Gore, LeDoux, & Phelps, 1998). Además ha permitido dar cuenta de la etiología de la ansiedad y las más exitosas terapias, explicación y tratamiento de recaídas basadas en fenómenos de condicionamiento pavloviano (Laborda, 2009).

El procedimiento consiste en suministrar una leve corriente eléctrica a un animal a través de un suelo con rejillas metálicas en una caja de condicionamiento. Este choque eléctrico, o estímulo incondicionado (EI), suele ser emparejado con un estímulo condicionado (EC), que puede ser el contexto o la caja en que se encuentre el animal, al igual que una señal adicional como un tono o una luz (Fanselow & Tighe, 1988; Palanza, 2001; Domjan 2005). La presentación apareada del EC-EI, resultará en que el EC elicitara una respuesta condicionada (RC) en ausencia del EI (Fanselow & Tighe, 1988, Palanza, 2001).

La RC comúnmente evaluada en las diferentes especies es respuesta de congelamiento o inmovilización, se define como la ausencia de movimiento, excepto lo necesario para respirar (Bolles, 1970; Fanselow & Tighe, 1988), es una reacción adaptativa de las especies a un estímulo temeroso y su estudio es común en laboratorio, ya que permite evaluar el temor en un animal (LeDoux, 1995; Rau & Fanselow, 2009).

El congelamiento es típicamente proporcional al número de choques que un animal recibe (Fanselow, DeCola & Young 1993; Rau & Fanselow, 2009). Además, el nivel de congelamiento, depende de la cantidad de cambios que se den al EC, entre el EI y la sesión de observación (Fanselow & Tighe, 1988; Fanselow, DeCola & Young 1993), de cómo se reinstaura la contigüidad entre el EI y el EC, el tiempo de

los intervalos entre ensayos, el paso del tiempo, la inhibición latente, efectos de la extinción, presentación simultánea de contextos, aumento de la intensidad de choque, número de ensayos condicionados, tiempo entre intervalo entre ensayos, entre otras variables ambientales que puedan afectar (Rau & Fanselow, 2009) el desarrollo del miedo condicionado.

Por otra parte, los **Modelos de Respuesta no Condicionada**, buscan medir la respuesta conductual o fisiológica ante estímulos estresantes o nuevos. Algunos evalúan el miedo ante situaciones novedosas, en donde el sujeto es expuesto a un espacio abierto, alto o luces brillantes. En estos modelos se evita hacer privación de agua o comida, así como la administración de choques eléctricos y no se requiere de periodos largos de entrenamiento (Cruz-Morales et al., 2003).

Pellow, Chopin, File & Briley (1985) menciona que estos modelos poseen ciertas ventajas para su utilización: tiene cierta validez ecológica al ser una prueba rápida y sencilla, es económica al no implicar equipos costosos, tiene cierta sensibilidad bidireccional, en cuanto a las manipulaciones de ansiedad y no se requiere de largos procedimientos de formación que impliquen la privación de alimento/agua, y/o descargas eléctricas.

El Laberinto Elevado en Cruz, es una de las pruebas más utilizadas en investigación preclínica sobre ansiedad (Hogg, 1996; Rodgers & Dalvi 1997b, Carobrez & Bertoglio 2005, Walf & Frye 2007) desde los modelos de respuesta incondicionada. Sus inicios, están en las investigaciones de Montgomery (1955^a, 1995b, 1952), sobre conducta exploratorio en callejones abiertos y cerrados.

En el estudio de Montgomery (1955b), se buscó determinar si la estimulación novedosa evoca miedo y exploración. Las ratas Wistar, mostraron que en callejones abiertos, la evocación de miedo es mayor. De igual forma, evidenciaron que los estímulos novedosos provocan comportamientos de evitación aunque este disminuye con el tiempo. Posteriormente, Handley y Mithani (1984) hicieron un laberinto elevado X, con forma de X, el cual tenía dos brazos abiertos y dos brazos opuestos con paredes y cerrados al final que se

mantenía elevado del piso, el cual actualmente se conoce como Laberinto elevado en cruz y en inglés Elevated Plus-Maze (EPM siglas en inglés).

Este aparato está compuesto por dos brazos abiertos, dos brazos cerrados y un área central, que se encuentra elevado por encima del suelo. El sujeto es colocado en el centro del aparato y se le permite la exploración por un periodo de tiempo determinado (Becerra-García et al., 2007).

Las primeras conductas utilizadas para los índices de ansiedad, han sido de naturaleza espacio-temporal y son utilizadas como medida de actividad general son: el número de entradas en brazos, expresado en porcentaje o proporción de entradas en todos los brazos, tiempo dedicado a los brazos, expresados en porcentaje o relación de tiempo en el brazo total (Rodgers et al., 1997a).

Han sido determinadores de ansiedad la menor entrada en los brazos abiertos, de manera que mayor ansiedad cuando hay menor exploración en estos brazos debido al conflicto de permanecer en los brazos más protegidos aunque con pocos estímulos a ser investigados (cerrados) que explorar los brazos con más cantidad de estímulos pero potencialmente amenazadores (abiertos) (Becerra-García et al., 2007; Ramos, A. 2008).

En los últimos años se ha tenido en cuenta diferentes medidas que se utilizan en la mayoría de los instrumentos de modelos de respuesta incondicionada, por lo cual también se puede tomar en un procedimiento de EPM. Las primeras de ellas, hacen referencia a los repertorios defensivos en roedores, en donde se tiene en cuenta congelamiento, defecación, auto-aseo y postura erguida. Con la utilización de los videos y sistemas técnicos en EPM, se han determinados otras conductas como estiramiento del cuerpo, sumersión de la cabeza, estiramiento con soporte a la pared y retornar al brazo cerrado. También, se han incluido, las distribuciones espaciales de ciertos actos y postura (como en sumergir la cabeza), que parecían ser dependientes del contacto con las paredes del laberinto, llevando a diferenciar “los protegidos” (contacto con la pared de los brazos cerrados o de la plataforma central) y “los no protegidos” (sin contacto con la pared, es decir, brazos abiertos). Con el

tiempo, se han incluido elementos adicionales del comportamiento como olfateo, inspección con espalda plana entre otras (Rodgers & Dalvi, 1997b, Rodgers et al., 1997a, Carobrez & Bertoglio, 2005).

La validación de este instrumento se ha hecho en diferentes especies como: ratas (Pellow et al., 1985), ratones (Lister, 1987), para gerbils (Varty, Morgan, Cohen-williams, Coffin & Carey, 2002), cerdos de guinea (Rex, Fink & Marsden, 1994), ratones silvestres (Hendrie, Eilam & Weiss, 1994) y hámster sirio (Yannielli, Kanterewicz & Cardinali, 1996).

Otro instrumento dentro de los modelos de respuesta incondicionada de mayor utilización es el *Campo Abierto* conocido en inglés como Open Field Test (OF siglas en inglés), el cual es una de las pruebas más populares en psicología, que busca evaluar la reacción de los sujetos a un acontecimiento estresante (Belzung & Griebel, 2001).

La prueba de campo abierto fue creada por Hall (1934^a 1934b) quien la utilizó para evaluar la emocionalidad en ratas midiendo la defecación y la orina al igual que la actividad en el campo en un área circular iluminada aproximadamente 1.2m de diámetro cerrado por un muro de 0.45 m de altura.

Posteriormente, diversidad de versiones se han creado de estos instrumentos, los cuales han diferido en la forma del medio ambiente (circulares siendo la más antigua y utilizada, cuadradas o rectangulares), iluminación (iluminación con una bombilla desde encima del campo abierto o la iluminación desde abajo con una bombilla debajo del piso transparente y en ocasiones se ha modificado el color de la luz), la presencia de objetos dentro del campo, como plataformas, columnas, túneles y demás (Poley & Royce, 1970; Prut & Belzung, 2003). De igual forma se ha variado el tamaño de campo abierto, demostrándose que afecta sobre algunos aspectos de la conducta en diversas especies; el color a variado de blanco a negro, subdivisiones; la altura de la pases; textura del piso que ha incluido madera, metal, concreto, caucho, vidrio y par; olores dentro del campo; sonidos adicionales; la visibilidad del observados entre otras (Walsh & Cummins, 1976).

La prueba consiste en la medición de conductas que se producen al colocar un sujeto en un espacio abierto nuevo, en donde escapar está impedido por un muro que lo rodea. El animal se puede colocar en el centro o cerca de las paredes del aparato, y se observa durante 2 a 20 minutos, haciendo que sea una prueba sencilla, fácil y rápida de medir, además que los comportamientos a evaluar son claros de determinar (Walsh & Cummins, 1976; Prut & Belzung, 2003).

El comportamiento de ansiedad que se provoca está dado por dos factores: la prueba individual (el animal se separa de su grupo social) y la agorafobia (como la arena es muy grande en relación a la cría de los animales o el medio ambiente natural), de forma tal que, se desencadena ansiedad en especies gregarias y/o muestran miedo a espacios abiertos en los que se ven obligados a estar (Prut & Belzung, 2003; Bourin et al., 2007).

Numerosas medidas se han incluido en los estudios desde sus inicios con Hall (1934) y actualmente existiendo más de treinta. La mayoría de las medidas son utilizadas en otros instrumentos, como se mencionó en EPM, pero en este caso están dadas bajo las condiciones del instrumento OF: Movimientos, en cuanto a: distancia recorrida, deambulación, levantarse, intentos de fuga, tiempo sin movimiento entre otros. Ubicaciones a las zonas de campo, a las paredes y a los estímulos con que interactuar. Movimientos corporales en cuanto a manipulación de objetos, olfateo, rascarse, excavar, acicalarse, exploración visual entre otros. Además medidas del sistema nervioso autónomo (defecación, micción, frecuencia cardíaca y ritmo, respiración y demás como (Becerra-García et al., 2007; Prut & Belzung, 2003; Walsh & Cummins, 1976).

Es importante resaltar que en los roedores el comportamiento en campo abierto depende principalmente de los factores sensoriales táctiles. También hay que señalar que la exploración puede incrementar ante algunos factores como la privación de agua o alimento, por lo cual es importante verificar que esto no interactúe con las variables a no ser que se quiera evaluar. Además, la iluminación juega un papel funda-

mental, ya que puede ser relevante para asegurar que un tratamiento no modifique el reloj interno relacionado con las conductas, al igual que poner el tratamiento a prueba bajo varias condiciones de iluminación (Bourin et al., 2007; Prut & Belzung, 2003).

Desde sus inicios ha sido una herramienta de uso común para la medición del comportamiento animal, usándose en una gran variedad de especies, incluyendo terneros, cerdos, corceiros, conejos, pollos, primates, bebés, abejas y langostas, de modo que no solo ha sido utilizado para evaluar ansiedad, sino la sedación o la actividad (Prut & Belzung, 2003).

Un gran preocupación ante los modelos no condicionados, y en especial de estos dos instrumentos, es la falta de estandarización entre los diferentes laboratorios, ya que algunos usan formas y tamaños variados, zonas claras u opacas, con o sin iluminación y otros en la parte superior tienen tapa en otro es abierto para el caso de OF, al igual que la presencia de objetos en la arena y animales, periodo de tiempo registrado y las medidas que se registran (Bourin et al., 2007; Prut & Belzung, 2003).

En los modelos animales para su utilización, Rodgers & Dalvi (1997b) propone, ciertos factores pertinentes a evaluar como son a nivel metodológico: variables orgánicas (especie, raza, edad y sexo), variables de procedimiento (condiciones de vivienda, niveles de iluminación, tiempo de la prueba y duración, manipulaciones previas, estrés y experiencias anteriores a la prueba, presencia del experimentador, tamaños del instrumento, material en que fue construido y detalles del instrumento, entre otras que pueden variar de acuerdo al laboratorio) y mediciones técnicas (aparatos automatizados u observadores entrenados).

A partir de estos dos grandes grupos de modelos animales para estudiar ansiedad, se ha hecho una exposición breve de tres pruebas conductuales más utilizadas desde modelos preclínicos. En la tabla 1 se presenta un compendio de diversas pruebas, de mayor uso, desde estas dos perspectivas que se utilizan para evaluar ansiedad (Belzung, & Griebel, 2001; Bourin et al., 2007; Boulton, Baker y Wu, 1992; Escorihuela, Fernández-Teruel, 1998; Sahgal, 1993).

Tabla 1

Compendio de pruebas de mayor uso utilizadas para evaluar ansiedad.

MODELOS DE RESPUESTA INCONDICIONADA	MODELOS DE RESPUESTA CONDICIONADA
Campo abierto	Respuesta emocional condicionada
Tabla de agujeros	Supresión condicionada
Caja de dos compartimientos blanco-negro	Evitación pasiva/activa
Laberinto elevado en cruz	Prueba de cuatro platos
Interacción social	Test de conflicto de Geller-Seifter y el de Vogel
Supresión de la ingesta inducida por la novedad	Condicionamiento de vocalizaciones ultrasónicas
Contraste negativo	Estimulación eléctrica cerebral
Conducta defensiva de enterramiento	Modelo de Thiébot de retirada de la señal de seguridad
Holeboard	Efecto del reforzamiento parcial sobre la extinción
	Potenciación de la respuesta de sobresalto

Referencias

- Becerra-García, A. M., Madelena, A. C., Estanislau, C., Rodríguez-Rico, J. L., Dias, H. (2007). Ansiedad y miedo: su valor adaptativo y maladaptaciones. *Revista Latinoamericana de psicología*, 39(1), 75-81.
- Belzung, C. & Griebel G. (2001). Measuring normal and pathological anxiety-like behavior in mice: a review. *Behavioural Brain Research*, 125, 141-149.
- Blair, H. T., Schafe, G. E., Bauer, E. P., Rodrigues, S. M., & LeDoux, J. E. (2001). Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear-conditioning. *Learning & Memory*, 8, 229-242.
- Blanchard, D.C., Blanchard, R.J. & Rodgers, R.J. (1991). Risk assessment and animal models of anxiety. In: Olivier B, Mos J, Slangen JL, editors. *Animal models in psychopharmacology*, Birkhauser Verlag AG: Basel. 117-34.
- Bolles, R. C. (1970). Species-specific defense reactions and avoidance learning. *Psychological Review*, 77, 32-48.
- Boulton, A.A., Baker, G.B. & Wu, P.H. (1992). *Animal models of drug addiction*. Nueva Jersey: Humana Press.
- Bourin, M.; Petit-Demoulière, B.; Dhonnchadha, B. N. & Hascöet, M. (2007). Animal models of anxiety in mice. *Fundamental & clinical pharmacology*, 21, 567-574.
- Carobrez, A. P. & Bertoglio, L. J. (2005). Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 29, 1193-1205.

- Cruz-Morales, S. E.; González-Reyes, M. R.; Gómez-Romero, J. & Arriaga, J. C. (2003). Modelos de Ansiedad. *Revista Mexicana de Análisis de la conducta*, 28(1), 93-105.
- Darwin, C. (1859). *El origen of the species*. London: J. Murray.
- Davis M. (1992). The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annual Review of Neuroscience*, 15, 353-375.
- Domjan, M. (2005). Pavlovian conditioning: a functional perspective. *Annual review psychology*, 56, 179-206
- DSM-IV. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Escorihuela, R. M. & Fernández-Teruel, A. (1998). Modelos animales en psicopatología y psicofarmacología: del análisis experimental de la conducta a la neurogenética. *Psicología conductiva*, 6(1), 165-191.
- Estes, W.K. & Skinner, F.B. (1941). Some quantitative properties of anxiety. *Journal Experimental Psychology*, 29, 390-400.
- Fanselow MS, & Poulos, A. M. (1993). The neuroscience of mammalian associative learning. *Annual Review of Psychology*, 56, 207-234
- Fanselow MS, DeCola JP, & Young SL. (1993). Mechanisms responsible for reduced contextual conditioning with massed unconditioned stimuli. *Journal of experimental psychology*, 19(2):121-137.
- Fanselow, M. S. & Tighe, T. J. (1988). Contextual Conditioning with massed versus distributed unconditional stimuli in the absence of explicit conditional stimuli. *Journal of experimental psychology*, 14, 2, 187-199.
- Gómez, C., Saldívar, J. A., Rodríguez, R. (2002). Modelos animales para el estudio de la ansiedad: una aproximación crítica. *Red de revistas científicas de américa latina y el caribe, España y Portugal*, 25(001), 14-24.
- Hall, C. S (1934b). Drive and emotionality: Factors associated with adjustment in the rat. *Journal of Comparative Psychology*, xvII, 89-108.
- Hall, C. S. (1934*). Emotional behavior in the rat: I. Defecation and urination as a measure of individual differences in emotionality. *Journal of Comparative Psychology*, 18, 385-403.
- Handley, S.L., & Mithani, S. (1984). Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 327, 1-5.
- Hendrie CA, Eilam D & Weiss SM (1994). Effects of diazepam and buspirone in two models of anxiety in wild voles (*Microtus socialis*). *Journal of Psychopharmacology*, Abstract Book, A46, 181.
- Hogg S. A. (1996). Review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 54(1), 21-30.
- LaBar, K. S., Gatenby, J. C., Gore, J. C., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed trial fMRI study. *Neuron*, 20, 937-945.
- Laborda, M. A. (2009). Modelos animales en psicopatología experimental: miedo, tolerancia a las drogas y condicionamiento. *Revista de Psicología*, XVIII (2), 81-104.
- LeDoux, J. E. (1995). Emotion: clues from the brain. *Annual Review of Psychology*, 46, 209-235.
- Leite-Hunziker, M. E. & Pérez-Acosta, A. M. (2001). Modelos animales en psicopatología ¿una contribución o una ilusión?. *Avances en psicología clínica latinoamericana*, 19, 37-50.
- Lister RG (1987). The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*, 92: 180-185.
- Millenson, J. R., & Leslie J. (1974). The conditioned emotional response (CER) as a baseline for the study of anti-anxiety drugs. *Neuropharmacology* 13, 1-9.
- Mineka, S., & Zinbarg, R. (1991). Animal models of psychopathology. En C. E. Walker (Ed.), *Clinical psychology: Historical and research foundations*. New York, NY, US: Plenum Press.
- Montgomery, K. C. & And Monkman, J. A. (1955a). The relation between fear and exploratory behavior. *Journal of Comparative. Physiological Psychology*, 48, 132-136.
- Montgomery, K. C. (1955b). The relation between fear induced by novelty stimulation and exploratory behaviour. *Journal of Comparative. Physiological Psychology*, 48, 254-260.
- Montgomery, K. C. (1952). Exploratory behavior and its relation to spontaneous alternation in a series of maze exposures. *Journal of Comparative. Physiological Psychology*, 45,50-57.
- Palanza, P. (2001). Animal models of anxiety and depresión: how are females different? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25, 219-233.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex* (G. V. Anrep, Trans.). Oxford: Oxford University Press.
- Pellow S, Chopin P, File SE & Briley M (1985). Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14: 149-167.
- Pinheiro, S. H., Zangrossi, H., Del-Ben, C. M., & Graeff, F. G. (2007). Elevated mazes as animal of anxiety: effects of serotonergic agents. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 79(1), 71-85.
- Poley, W., & Royce, J. R. (1970). Genotype, maternal stimulation, and factors of mouse emotionality. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 71, 246-250.
- Posada-Villa, J. A., Buitrago-Bonilla, J. P., Medina-Barreto, Y., & Rodríguez-Ospina, M. (2006). Trastorno de ansiedad según distribución por edad, género, variación por regiones, edad de aparición, uso de servicios, estado civil y funcionamiento/dis-capacidad según el tipo de estudio nacional. *Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal*, 4(006), 33-41.
- Prut, L., & Belzung, C., (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal Pharmacology*, 463, 3-33.
- Ramos, A. (2008). Animal models of anxiety: do I need multiple tests?. *Trends in pharmacological sciences*, 29(10), 493-498
- Randich, A., & LoLordo, V. M. (1979). Associative and nonassociative theories of the UCS preexposure phenomenon: implications for pavlovian conditioning. *Psychological, Bulletin*, 86 (3), 523-548.
- Rau, V. & Fanselow M. S. (2009). Exposure to a stressor produces a long lasting enhancement of fear learning in rats. *Stress*, 12(2), 125-133.
- Rex A, Fink H & Marsden CA (1994). Effects of BOC-CCK-4 and L 365,260 on cortical 5-HT release in guinea-pigs on exposure to the elevated plus-maze. *Neuropharmacology*, 33: 559-565.
- Ribes-Iñesta, E. (2011). ¿Por qué es necesario estudiar el comportamiento animal?. *Suma psicológica*, 18 (1), 9-15.
- Rodgers, R. J., Cao, B. J., Dalvi, A., & Holmes, A. (1997a). Animal models of anxiety: an ethological perspective. *Brazilian journal of medical and biological research*, 30, 289-304.

- Rodgers, R.J. & Dalvi, A. (1997b) Anxiety, defence and the elevated plus-maze. *Neuroscience biobehavioral reviews*, 21(6), 801-810.
- Varty G.B.; Morgan C.A.; Cohen-Williams M.E.; Coffin V.L.; Carey G.J. (2002). The Gerbil Elevated Plus-Maze I - Behavioral Characterization and Pharmacological Validation. *Neuropsychopharmacology*, 27 (3), 357-370.
- 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.
- Walsh, R. N., & Cummins, R. A. (1976). The open-field test: A critical review. *Psychological Bulletin*, 83, 482-504.
- Yannielli PC, Kanterewicz BI & Cardinali DP (1996). Daily rhythms in spontaneous and diazepam-induced anxiolysis in Syrian hamsters. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 54: 651-656.