



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO
DE MORELOS**



**FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN GENERAL DE POSGRADO**

**EVALUACIÓN DE LAS CONDUCTAS TIPO ANSIEDAD E
HIPERSENSIBILIDAD AL DOLOR EN UN MODELO MURINO DE
AISLAMIENTO SOCIAL Y CUPRIZONA**

**TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN MEDICINA
MOLECULAR**

**QUE PRESENTA:
LIC. EN BIOLOGÍA VANESSA ALEJANDRA CINTO MEDINA**

**DIRECTORA DE TESIS:
DRA. GABRIELA CASTAÑEDA CORRAL**

**CODIRECTOR DE TESIS:
DR. EDUARDO LIRA DÍAZ**

Cuernavaca, Morelos a junio de 2026

Lugar y fecha de realización:

El presente proyecto se realizó en los Laboratorios de Biología de Células Troncales y en el Laboratorio de Farmacología de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Durante el periodo comprendido de enero de 2024 a enero de 2026.

Miembros de comité tutorial:

Directora de tesis: Dra. Gabriela Castañeda Corral

Codirector de tesis: Eduardo Lira Díaz

Tutor personal: Dr. Juan José Acevedo Fernández

Vocal 1: Dra. Tania Vanessa Campos Ordoñez

Vocal 2: Dr. Francisco Javier Figueroa Vallejo

Vocal 3: Dra. Vera Lucia Petricevich

Miembros del comité revisor:

Presidente: Dr. Luis Enrique Alberto Cañedo y Dorantes

Secretario: Dra. Vera Lucia Petricevich

1er. Vocal: Dr. Juan José Acevedo Fernández

2 do. Vocal: Dra. Tania Vanessa Campos Ordóñez

3 er. Vocal: Dra. Gabriela Castañeda Corral

AGRADECIMIENTOS

«Las ciencias tienen las raíces amargas, pero muy dulces los frutos.»

≈Aristóteles≈.

En primer lugar, quiero agradecer a mis padres, que me apoyaron en todo momento durante en este trayecto de la carrera, teniéndome mucha paciencia, apoyo y demostrándome su amor incondicional desde siempre.

Quiero agradecer a mis ratonas del laboratorio, porque gracias a ellas este proyecto fue posible.

Así también quiero agradecer a mi directora de tesis la Dra. Gabriela Castañeda, por apoyarme, exigirme y estar al tanto de todo lo que me hacía falta para prepararme durante la carrera.

Al Dr. Eduardo Lira mi codirector con quien pase más tiempo durante mi estancia en el laboratorio, gracias por aceptarme, por todas las observaciones buenas que siempre tuvo de mí, por siempre apoyarme en todo momento, por enseñarme a mejorar en mis experimentos, por tener siempre la disposición de enseñarme, me llevo muchas cosas que me ayudaran a mejorar en un futuro, si decido seguir en esta línea de la investigación.

A mi tutor personal, Dr. Juan José Acevedo que también fue parte de mi comité tutorial, le agradezco eternamente su ayuda cuando más la necesite. Por cada consejo, palabras de aliento, por estar siempre en la disposición de ayudar a quienes lo necesitemos y cuando lo necesitemos; tiene un espacio muy grande en mi corazón, gracias por todo Doctor.

A mis amigos Andre, Roberto, y Citlali Pérez gracias por todo el apoyo durante este proceso, por su amistad y por nunca dejarme en situaciones difíciles, los quiero muchísimo.

A Erika y Luis Fabián desde que los conocí mostraron ser muy responsables con sus proyectos y gentiles conmigo., les agradezco mucho porque me ayudaron en mis experimentos además de que siempre tuvieron la disposición de ayudar y aprender.

A Luis Ríos porque me ha ayudado a estudiar en las materias, ha sido un buen compañero, y me ha transmitido de su conocimiento, también como mi amigo me ha apoyado en cualquier situación académica como personal.

ÍNDICE

LISTAS DE ABREVIATURAS	6
ÍNDICE DE TABLAS.....	7
ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. Estrés.....	3
1.2. Clasificación del estrés	4
1.2.1. Estrés agudo	4
1.2.2. Estrés crónico	4
1.3 Mecanismos moleculares del estrés	5
1.3.1. Manifestaciones del estrés	7
1.4. Ansiedad	8
1.4.1. Epidemiología de la ansiedad	9
1.4.2. Trastornos asociados a la ansiedad	11
1.4.3. Síntomas de la ansiedad	13
1.5. Dolor y estrés.....	14
1.5.2 Clasificación del dolor	14
1.5.3. Dolor y ansiedad	15
1.5.4. Fisiopatología de la ansiedad	15
1.5.5. Tratamientos para la ansiedad	17
1.5.6. Psicoterapia	17
1.5.7. Tratamiento farmacológico.....	18
1.6. Modelos animales para el estudio de la ansiedad	19
1.6.1. Modelo de aislamiento social	21
1.6.2 Aislamiento social postnatal	22
1.6.2.1. Aislamiento social en ratones adolescentes	22
1.6.2.2. Aislamiento social en ratones adultos	23
1.6.3. Modelo de cuprizona	24
1.6.3.1 Mecanismo de acción de la CPZ.....	24
1.6.3.2. Modelo de desmielinización inducida por cuprizona y conductas tipo ansiedad.....	26
1.6.4. Modelos combinados	27
1.7. El ratón CDI como modelo de estudio	28
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
3. HIPÓTESIS	30

4. OBJETIVO GENERAL.....	30
4.1. OBJETIVOS PARTICULARES.....	30
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	31
5.1. <i>Animales de experimentación.....</i>	31
5.2. <i>Modelos de aislamiento social y cuprizona y su combinación.....</i>	31
5.3. <i>Grupos experimentales.....</i>	32
5.4 <i>Prueba de campo abierto</i>	33
5.5. <i>Laberinto elevado en cruz.....</i>	33
5.6. <i>Evaluación de filamentos de von Frey</i>	34
6. RESULTADOS.....	35
6.1. <i>Evaluación de la ganancia de peso y el consumo de alimento</i>	35
6.2. <i>Evaluación de la actividad locomotriz por campo abierto.....</i>	36
6.3. <i>Evaluación de las conductas tipo ansiedad por campo abierto</i>	37
6.4. <i>Evaluación de la conducta tipo ansiedad por laberinto elevado en cruz</i>	39
6.5. <i>Evaluación de la hipersensibilidad al dolor</i>	40
6.6. <i>Área bajo la curva de Filamentos de von Frey</i>	42
7. DISCUSIÓN.....	44
7.1 <i>Efecto del aislamiento social y cuprizona en campo abierto.....</i>	45
7.2 <i>Conductas tipo ansiedad y evitación en laberinto elevado en cruz</i>	47
7.3 <i>Hipersensibilidad al dolor en la prueba de filamentos de von Frey.....</i>	48
7.4 <i>La cepa y el sexo como variables que intervienen en el estrés crónico.....</i>	48
8.CONCLUSIÓN.....	52
9. PERSPECTIVAS	53
10. REFERENCIAS	54

LISTAS DE ABREVIATURAS

ASI	Aislamiento social de adultos
FOB	Batería de observacional funcional
CPZ	Cuprizona
CSDS	Estrés crónico de derrota social
CVS	Estrés variable crónico
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
HHS	hipotálamo-hipófisis-suprarrenal
CRH	Hormona Liberadora de Corticotropina
IRSN	Inhibidores selectivos de recaptación de norepinefrina
ISRS	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina
LCE	Laberinto elevado en cruz
DMS-5	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
NA	Noradrenalina
OMS	Organización Mundial de la Salud
TA	Trastorno de ansiedad
TEPT	Trastorno de estrés postraumático
OXT	Oxitocina
EM	Esclerosis Múltiple
mPFC	Corteza frontal medial
SGP	Sustancia gris periacueductal
CCA	Corteza cingulada anterior

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. síntomas de la ansiedad	13
Tabla 2. Principales medicamentos para el tratamiento de la ansiedad	19
Tabla 3. Pruebas que más se han utilizado para evaluar trastornos de ansiedad	20
Tabla 4. Modelos de estrés crónico en roedores	21

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Regulación del estrés	6
Figura 2	Fisiopatología de la ansiedad	16
Figura 3	Mecanismo de acción sugerido de CPZ	25
Figura 4	Diseño Experimental	32
Figura 5	Ganancia de peso y consumo de alimento	36
Figura 6	Actividad locomotriz libre	37
Figura 7	Conductas tipo ansiedad	38
Figura 8	Escaladas	39
Figura 9	Conductas tipo ansiedad por LEC	40
Figura 10	Desarrollo de hipersensibilidad al dolor inducida por estrés crónico	41
Figura 11	Efecto del aislamiento social y cuprizona a lo largo del tiempo	42
Figura 12	Área bajo la curva del umbral mecánico	43

RESUMEN

El estrés es una alteración del equilibrio homeostático ante estresores físicos o psicológicos, agudos o crónicos. Mientras el estrés agudo es transitorio, el estrés crónico se asocia con alteraciones maladaptativas como ansiedad, depresión e inflamación. En México, cerca del 19 % de los adultos presenta ansiedad, lo que constituye un problema de salud pública y un objetivo de estudio en la investigación. En sentido con lo anterior, es de interés analizar los modelos animales que actualmente se emplean para el estudio de la ansiedad, de tal modo, que pudieran modificarse y/o combinarse para poder evaluar un mayor espectro de conductas típicas de la ansiedad. Tal es el ejemplo de los modelos murinos de aislamiento social (ansiedad) y cuprizona (CPZ; desmielinización y neuroinflamación), cuya combinación podría ofrecer una aproximación experimental más integral a los trastornos de ansiedad; ya que integraría factores psicosociales y neurobiológicos, reproduciendo de manera más fiel la complejidad de los trastornos de ansiedad y fortaleciendo la validez del estudio. Por lo que en el presente trabajo se evaluaron las conductas de tipo ansiedad y la hipersensibilidad al dolor en ratones sometidos a aislamiento social, a la administración de CPZ 0.5 % y la combinación de ambos. Para ello, se utilizaron ratones CD1, hembras de 23 a 25 g, los grupos estuvieron formados por 12 ratones cada uno. Los animales fueron sometidos al aislamiento social durante 28 días, al igual que la administración de CPZ 0.5%. Para evaluar las conductas tipo ansiedad, se utilizaron las pruebas de campo abierto (exploración y actividad locomotora) y laberinto elevado en cruz (exploración y evitación), mientras que la hipersensibilidad al dolor se evaluó mediante el modelo de *Up and Down* con los filamentos de von Frey. Nuestros resultados mostraron que los ratones sometidos a aislamiento social y CPZ, presentaron mayor comportamiento exploratorio, lo cual se evidenció por el incremento del tiempo en movimiento, el número de escaladas, desplazamiento y mayor exploración en la periferia. En el laberinto elevado en cruz no se obtuvieron diferencias significativas en los parámetros evaluados. Así también la alimentación con CPZ, el aislamiento social, y la combinación de ambos, incrementaron la hipersensibilidad al dolor en la prueba de filamentos de von Frey. Además, la combinación de aislamiento y CPZ favoreció la aparición de conductas tipo ansiedad en campo abierto y en la evaluación nociceptiva.

Palabras clave: estrés, ansiedad, aislamiento social, cuprizona, hipersensibilidad.

ABSTRACT

Stress is an alteration of homeostatic balance in response to physical or psychological stressors, whether acute or chronic. While acute stress is transient, chronic stress is associated with maladaptive alterations such as anxiety, depression, and inflammation. In Mexico, nearly 19% of adults present anxiety, which constitutes a public health problem and an important target of scientific research. In this context, it is of interest to analyze the animal models currently used to study anxiety, with the aim of modifying and/or combining them to evaluate a broader spectrum of anxiety-related behaviors. Such is the case of murine models of social isolation (anxiety) and cuprizone (CPZ; demyelination and neuroinflammation), whose combination could provide a more comprehensive experimental approach to anxiety disorders, as it would integrate psychosocial and neurobiological factors, more faithfully reproduce the complexity of anxiety disorders and strengthening the validity of the study. Therefore, the present study evaluated anxiety-like behaviors and pain hypersensitivity in mice subjected to social isolation, administration of 0.5% CPZ, and the combination of both conditions. For this purpose, female CD1 mice weighing 23–25g were used, with groups consisting of 12 animals each. The animals were subjected to social isolation for 28 days, concomitant with the administration of 0.5% CPZ. Anxiety-like behaviors were assessed using the open field test (exploration and locomotor activity) and the elevated plus maze (exploration and avoidance), while pain hypersensitivity was evaluated using the up-and-down method with von Frey filaments. Our results showed that mice subjected to social isolation and CPZ exhibited increased exploratory behavior, as evidenced by an increase in time spent moving, number of rearings, displacement, and greater exploration of the periphery. In the elevated plus maze, no significant differences were observed in the evaluated parameters. Additionally, CPZ administration, social isolation, and their combination increased pain hypersensitivity in the von Frey filament test. Furthermore, the combination of social isolation and CPZ promoted the appearance of anxiety-like behaviors in the open field test and during nociceptive evaluation.

Keywords: stress, anxiety, social isolation, cuprizone, hypersensitivity.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Estrés

La evolución de la humanidad ha propiciado la adaptación a situaciones adversas o peligrosas, lo que le ha permitido desarrollar estrategias para su supervivencia. Así, el ser humano adoptó comportamientos para adaptarse y responder a los estímulos amenazantes de su época. Así surgió el estrés como una forma de adaptación al entorno. Además de que es uno de los problemas que más afecta a adultos mexicanos en México [1].

El estrés es una reacción fisiológica del organismo provocada por factores internos o externos percibidos como amenazantes para su integridad y supervivencia. En consecuencia, el estrés se considera una respuesta adaptativa que acompaña a los seres humanos en su vida diaria. Generalmente, desaparece cuando el estímulo que la generó también desaparece. Sin embargo, el sistema nervioso no distingue entre una amenaza real y una irreal, porque responde de manera similar debido a la activación del eje hipófisis-hipotálamo-adrenal y, por lo tanto, puede persistir durante largos periodos de tiempo, lo que ocasiona problemas psicológicos, físicos y cognitivos [2]. Por ejemplo, ante la preocupación por la demanda de trabajo, se activan procesos cognitivos para evaluar la situación; al mismo tiempo, a nivel fisiológico, se activan mecanismos neurohormonales para enfrentar la amenaza, generalmente huir o pelear. Esto se manifiesta a través de respuestas como sudoración, aumento de la tensión muscular, aumento de la actividad motora, cambios en la alimentación, conductas de evitación, dificultad para concentrarse, ansiedad e insomnio, entre otras que, si persisten, disminuyen significativamente la calidad de vida de la persona [3]. Actualmente, existen medicamentos para controlar los síntomas; sin embargo, muchos de ellos generan farmacodependencia, por lo que su venta requiere prescripción médica.

Con base en lo anterior, resulta fundamental realizar estudios que permitan identificar nuevas alternativas terapéuticas. Actualmente, se estima que en la investigación preclínica se han descrito alrededor de 30 modelos animales para el estudio de la ansiedad. Estos modelos han permitido observar, cuantificar y evaluar diversas conductas asociadas a este trastorno y cómo estas se modifican en respuesta a tratamientos, como los fármacos ansiolíticos [4].

1.2. Clasificación del estrés

Según la duración de los síntomas, el estrés se clasifica en tres tipos: estrés agudo, estrés agudo episódico y estrés crónico.

1.2.1. Estrés agudo

El estrés agudo surge como respuesta a las exigencias y presiones que una persona enfrenta en su vida cotidiana. Si el estímulo es real, dura minutos u horas y, en algunas ocasiones, entre dos semanas y un mes [5]. El estrés agudo es la forma más común y se considera una respuesta protectora que ayuda al organismo a adaptarse a su ambiente [6]. El estrés agudo presenta manifestaciones emocionales asociadas a un suceso determinado y también provoca una serie de manifestaciones físicas que surgen como consecuencia del acontecimiento traumático vivido. De acuerdo con la Asociación Psiquiátrica Americana, el acontecimiento traumático se define como una situación psicológica estresante que trasciende la serie de experiencias habituales de la vida, como una enfermedad, una pérdida, una mala economía, una situación amorosa, etc. [7].

1.2.2. Estrés crónico

El estrés crónico es un estado constante y prolongado de preocupación, es un padecimiento que interviene en el desarrollo de alteraciones fisiológicas y enfermedades [8]. Además, está acompañado de síntomas muy característicos, entre los que destacan irritación, ira, preocupación, tristeza, pánico y ansiedad [9].

El estrés crónico es perjudicial para la salud, produciendo o empeorando varias enfermedades, por ejemplo: problemas metabólicos, enfermedades ácido-pépticas, úlceras y trastornos del sistema nervioso, como la depresión y la ansiedad [10]. El estrés crónico puede tener un impacto grave debido a la liberación sostenida de componentes moleculares durante la respuesta de “lucha o huida”, que implica, entre otras vías moleculares, la liberación de glucocorticoides del sistema endocrino para enfrentarse al estímulo, lo que provoca un desequilibrio en el organismo y, así, favorece la supervivencia [11]. Por otro lado, el estrés crónico es aquel donde el estresor perdura por mucho más tiempo, donde intervienen factores de tipo cognitivo y emocional. Dicho estrés es causado por situaciones diarias continuas y repetitivas, en donde la persona no es capaz de reaccionar inmediatamente. Esto nos indica que el organismo se encuentra bajo presión continua o en situación de emergencia constante,

por lo que se agotan los recursos fisiológicos y psicológicos de defensa del individuo, teniendo como consecuencia una ansiedad patológica [12].

1.3 Mecanismos moleculares del estrés

El estrés se define como una alteración de la homeostasis, generada por agentes externos o internos, ante los cuales el organismo debe actuar de manera inmediata para restablecerla. Asimismo, la respuesta al estrés se compone de respuestas emocionales, físicas y cognitivas. La respuesta al estrés puede ser inmediata o prolongada. De manera inmediata, el estresor activa una reacción de alerta que provoca la liberación de cortisol, adrenalina y noradrenalina. Donde el individuo percibe una sensación de amenaza y responde mediante huida, o defensa. Por otra parte, el componente endocrino se activa ante la presencia de estímulos estresantes, lo cual provoca que se libere la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que será segregada desde el núcleo paraventricular, después estimulará a la glándula pituitaria hasta donde se libera la hormona adrenocorticotropica (ACTH); para posteriormente mandar una señal a través del torrente sanguíneo hasta llegar a las glándulas suprarrenales que eventualmente liberarán el cortisol [13,14]. La relación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) modula las vías de los glucocorticoides al nivel del hipocampo, es decir, que interviene en las emociones, la regulación del metabolismo y la memoria, lo que se traduce en una influencia directa en la estabilidad del organismo (Fig.1) [8].

El procesamiento agudo de amenazas en los humanos es fundamental para la supervivencia y está mediado por complejos mecanismos neuronales. La vía directa y rápida ante amenazas agudas, involucra la amígdala, el hipotálamo, los colículos superiores, el locus coeruleus y la sustancia gris periacueductal (SGP). [15,16]. Al detectar una amenaza potencial, la información sensorial se transmite rápidamente desde el tálamo directamente a la amígdala. Dentro de la amígdala, el complejo basolateral, en específico el núcleo lateral, desempeña un papel crucial en la detención inicial de la amenaza y la activación de las respuestas posteriores. Tras su activación, el núcleo central de la amígdala estimula el hipotálamo, lo que desencadena la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y la activación del sistema nervioso simpático [17,18]. Por consiguiente, el locus coeruleus contribuye a esta activación al mejorar la vigilancia y la atención mediante la secreción de noradrenalina. Es por ello por lo que los colículos superiores participan en esta vía directa al guiar la atención

instintiva hacia la amenaza aguda, y permiten tener respuestas de orientación rápidas que son cruciales para la supervivencia en situaciones peligrosas [17].

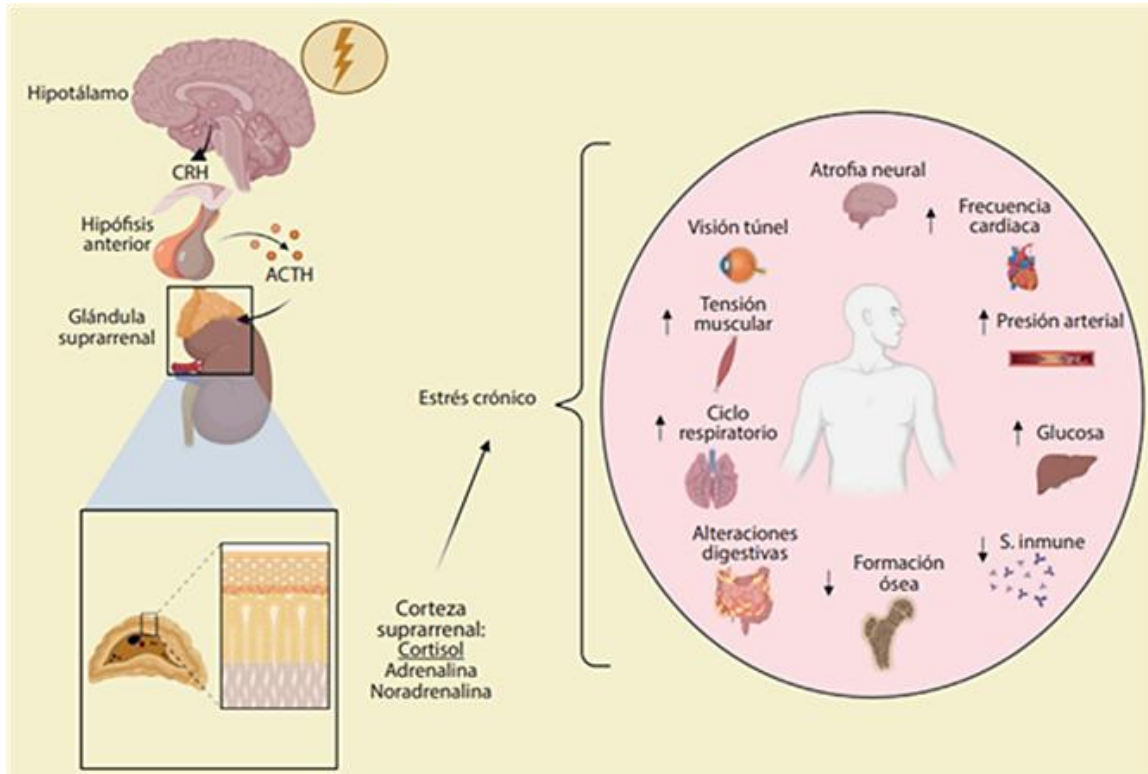


Figura 1. Regulación del estrés sobre la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Imagen tomada de: Velázquez-Paniagua, M., Gómez-Chavarín, B. M., & Sampieri-Cabrera, R. (2025) [8].

Esto ha permitido evaluar rápidamente la importancia y el efecto de la amenaza, lo que a su vez nos informa sobre las respuestas cognitivas y conductuales posteriores. Es así como el hipocampo anterior, con sus fuertes conexiones con la amígdala y la corteza prefrontal (también la corteza prefrontal medial), contribuye a la evaluación basada en la memoria aguda, mejorando respuestas ante las amenazas [18, 19]. La corteza cingulada anterior ventral (vAAC implicada en la regulación de las emociones), la corteza cingulada anterior dorsal. La corteza cingulada anterior (CCA) asociada al control de conflictos y al control cognitivo) así como la corteza frontal medial (mPFC desempeña una función clave en la evaluación de riesgos y la toma de decisiones) que colectivamente modulan las respuestas emocionales y conductuales [20]. Esta vía indirecta permite respuestas más apropiadas, equilibrando las reacciones agudas con un análisis que depende de la situación, lo cual demuestra la capacidad

del cerebro para responder ante amenazas, lo que nos lleva a argumentar que una respuesta excesiva o desinhibida a una amenaza aguda puede conducir a formas patológicas de ansiedad [21].

De manera general, el estrés se divide en tres fases de acuerdo con Duval F., *et al.*, 2010; Rodríguez-palma, E J., *et al.*, 2023 [7, 22]:

1. **Fase de alerta:** En esta fase, el cerebro detecta la amenaza (agente estresor) y activa el sistema nervioso simpático, lo que promueve la liberación de adrenalina, y mantiene al organismo en constante vigilancia. Los principales síntomas están relacionados con la activación del tono simpático e incluyen: aumento de la frecuencia cardíaca, taquicardia, tensión muscular y un estado de alerta extremo.
2. **Fase de resistencia o adaptación.** Si el estresor está presente de forma continua, el organismo debe suministrar energía suficiente para que el cuerpo pueda adaptarse y recuperar el equilibrio (homeostasis) mientras mantiene un nivel alto de alerta. Esta fase se regula por la activación del eje HPA, lo que se traduce en la secreción de cortisol. Si esta fase se prolonga, puede provocar fatiga, irritabilidad y dificultad para concentrarse.
3. **Fase de agotamiento.** Prevalece la situación, pero viene acompañada de una alteración hormonal que hará que se sature la secreción de estas y que pueda dar lugar a patologías que afectan negativamente la salud. Algunas enfermedades mentales derivadas de ellas son la ansiedad, que millones de personas experimentan en algún momento de su vida.

1.3.1. Manifestaciones del estrés

En una situación estresante, ya sea real o potencial, el cerebro envía señales químicas que activan la secreción de adrenalina y de cortisol por parte de la glándula suprarrenal. Estas hormonas son responsables de la aparición de los diversos síntomas del estrés [7, 23, 24].

- Taquicardia
- Respiración acelerada
- Incremento de niveles de azúcar en sangre
- Frustración, irritabilidad y nerviosismo

- Dificultad de concentración
- Dolor de cuello y espalda, espasmos musculares
- Dificultad de respirar, suspiros
- Ataques repentinos de pánico
- Dolores de pecho, palpitaciones
- Disminución de la libido
- Insomnio, pesadillas o sueños inquietantes
- Suprime el sistema inmunitario
- Enfermedades cardiovasculares
- Sistema gastrointestinal puede provocar inflamación
- Modifica la actividad de numerosos procesos endocrinos asociados con el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales.

1.4. Ansiedad

La ansiedad ha desempeñado un papel importante en la evolución de la humanidad, ya que es un mecanismo fisiológico de defensa y de alerta ante diversos estímulos o factores ambientales potencialmente peligrosos, también conocidos como estresores. Actualmente, se le considera una respuesta adaptativa. Sin embargo, si el estresor persiste, puede desencadenar diversos trastornos de ansiedad [25].

En psiquiatría, la ansiedad se define como una respuesta emocional, física y cognitiva de anticipación ante una amenaza futura, la incertidumbre o el estrés. Aunque es una reacción normal de supervivencia, se vuelve patológica cuando es excesiva, persistente (generalmente > 6 meses) y desproporcionada, lo que provoca disfuncionalidad y síntomas somáticos y psíquicos [26]. Las principales manifestaciones de los trastornos de ansiedad se engloban en tres categorías: la experiencia emocional, los síntomas somáticos y los cambios conductuales. Por ejemplo, cuando hay un estresor, como una alta demanda laboral, se desencadenan procesos cognitivos y fisiológicos que nos preparan para reaccionar al estímulo. Desde el punto de vista cognitivo, se presentan pensamientos anticipatorios y evaluaciones sobre las exigencias del entorno, lo que genera una experiencia desagradable de inseguridad, temor y preocupación. Al mismo tiempo, el organismo se prepara fisiológicamente para huir o pelear.

En este contexto, se incrementa la actividad del sistema nervioso simpático, lo que se manifiesta en un aumento de la frecuencia cardíaca, la sudoración, la tensión muscular y la inquietud motora. Además, se observan cambios conductuales, en los hábitos alimentarios y en las conductas evitativas, entre otras manifestaciones. Con base en lo anterior, la ansiedad puede definirse como un estado de miedo o angustia que altera la conducta [3, 27].

La ansiedad fisiológica actúa de manera inmediata ante un estresor y tiene un carácter adaptativo, con la finalidad de salvaguardar la integridad del individuo. Por el contrario, la ansiedad patológica se desencadena sin un estímulo aparente que la justifique y, aun cuando exista, su intensidad y frecuencia son desproporcionadas. Por ello, muchas veces se experimenta una intensa sensación de temor y aprensión ante acontecimientos desagradables [28].

1.4.1. Epidemiología de la ansiedad

Los trastornos de ansiedad (TA) son condiciones frecuentes que generan complicaciones en el desarrollo, en el ámbito psicosocial y en el ámbito psicopatológico. Los TA, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), informaron que más de 260 millones de personas padecen un trastorno de ansiedad. Este trastorno es más frecuente en mujeres (7.7%) que en hombres (3.6%), según datos de la OMS [29].

Los TA son condiciones que también padecen infantes y adolescentes, con una prevalencia mundial entre el 4% y el 3.2%. Este trastorno afecta principalmente la autoestima, las relaciones sociales y la vida familiar y personal. Según estudios epidemiológicos, entre el 2,8% y el 3.2% de los niños y adolescentes pueden desarrollar o sufrir un TA. Los rangos varían según las definiciones de los trastornos en las investigaciones sobre el tema; además, la edad es una variable que influye de manera considerable, entre otros factores, en el abuso de sustancias [30].

Durante la pandemia de COVID-19, el confinamiento de las personas provocó la aparición de algunos problemas emocionales y mentales. Debido a que la enfermedad de COVID-19 fue muy contagiosa y el número de casos confirmados y de muertes en el mundo era elevado, las emociones y los pensamientos negativos se extendieron como una amenaza para la salud mental. La Revista Habanera de Ciencias Médicas nos informa que, en el estudio descriptivo

transversal realizado en 2020, se evaluaron variables de ansiedad, depresión, estrés e ideas suicidas y se aplicaron pruebas psicológicas. El estudio reveló que el TA fue el de mayor predominio entre los sujetos estudiados. Lo anterior se debe a que se observaron niveles altos, entre 26.90 y 30.96 %, de personas afectadas por este trastorno. En este estudio se concluyó lo siguiente: las personas estudiadas presentaron alteraciones psicológicas de ansiedad y depresión, con altos niveles de estrés y, en la mayoría de los casos, sin ideación suicida. Dado que la ansiedad es un trastorno más común de lo que se podría imaginar, es importante buscar alternativas de tratamiento eficaces. Los tratamientos deben ayudar a reducir las conductas inusuales relacionadas con problemas mentales y asociadas principalmente con la ansiedad. [31].

En el 2020, durante la pandemia de COVID-19, la OMS y otras autoridades sanitarias de todo el mundo recomendaron medidas como el distanciamiento social y las cuarentenas para combatir la enfermedad y su propagación. Sin embargo, estas medidas generaron estrés en la población adulta. También implicó que el gobierno cerrara sectores económicos por motivos de salud pública, lo que afectó a muchas personas que no pudieron trabajar ni generar ingresos. Esto provocó ansiedad y miedo en la población en general. En el contexto de lo anterior, investigaciones realizadas mostraron que las cuarentenas domiciliarias están relacionadas con la ansiedad y representan un peligro para la salud mental, debido al encierro y a la preocupación por mantener a salvo a su familia [32]. Los trastornos mentales aumentaron con los casos de COVID-19 debido al desasosiego generado por el confinamiento, lo cual fue un mediador subjetivo y un factor importante que impactó en el bienestar mental de las personas. Lo anterior desencadenó trastornos psiquiátricos que, en algunos casos, derivaron en patologías como la ansiedad, los ataques de pánico y las fobias, entre otras [33]. Ahora sí hablamos de la prevalencia global de los trastornos de ansiedad: varía considerablemente entre el 3,8 % y el 25 %. Estas cifras dependen de los factores de riesgo, por ejemplo, de los antecedentes familiares y de las experiencias escolares y laborales [34].

Puesto que la ansiedad es un estado de salud mental que, en su gran mayoría, muchas personas, niños, adolescentes e incluso adultos mayores, han experimentado en algún momento de su vida. Pero su persistencia durante semanas, meses o años ya no se considera

normal. Por ello, la OMS nos dice que la salud mental debería ser un estado de bienestar mental que les permita a las personas afrontar los momentos de estrés que experimenten a lo largo de su vida. Sin embargo, los trastornos mentales representan un gran desafío para los distintos sistemas sanitarios del mundo, lo que conlleva el desarrollo de enfermedades psiquiátricas, ya que en muchos casos los sistemas de salud resultan inefficientes para tratarlas. La ansiedad provoca discapacidad en las personas que la padecen, ya que afecta sus actividades diarias y, en ese sentido, sus ingresos económicos pueden disminuir, por lo que su acceso a sistemas de salud privados para su tratamiento también se ve limitado. Aunado a lo anterior, según datos de la OMS, 5 de cada 10 de las principales causas de discapacidad a nivel mundial están relacionadas con los trastornos psiquiátricos. Esto llevó a la OMS a implementar un programa que se lleva a cabo desde 2001 para tratar a tiempo los problemas mentales y reducir su incidencia y sus complicaciones. Lo cual destaca la importancia de buscar tratamientos que mitiguen esas afecciones y sean de bajo costo. Entre los problemas de salud de mayor prevalencia, los trastornos emocionales tienen una mayor relevancia en la atención primaria, con un 49,2% de los posibles casos que presentan una asociación frecuente con otros trastornos [34].

1.4.2. Trastornos asociados a la ansiedad

Algunas de las conductas que se asocian comúnmente con la ansiedad se caracterizan por el miedo excesivo, la angustia, los ataques de pánico y la evitación de situaciones percibidas como amenazantes, lo que afecta su rendimiento social, escolar, laboral e incluso personal. Ejemplos de ello son:

- **Trastorno de ansiedad por separación:** se caracteriza por un miedo o ansiedad excesivos; el individuo desarrolla un apego fuerte hacia las personas. Trastorno que se caracteriza principalmente en niños por una ansiedad que puede ser excesiva, relacionada con la separación de algún familiar o, en algunos casos, de los padres [35].
- **Trastorno de pánico (TP):** se caracteriza por ataques de pánico imprevistos y recurrentes. Aquí el ataque provoca mucho miedo o un malestar intenso que alcanza su máxima expresión en minutos. El TP se caracteriza por ataques recurrentes e

inesperados (durante al menos un mes) y por inquietud ante la posibilidad de tener otro episodio [36].

- **Agorafobia:** se caracteriza por el miedo o la ansiedad intensos ante la presencia de multitudes, incluso al salir de casa solo, al usar transporte público, al estar en espacios cerrados y abiertos (es decir, donde hay multitudes), y por el temor a quedar atrapado.
- **Mutismo selectivo:** le temen al fracaso, a hablar con personas en situaciones sociales específicas en las que se tiene que entablar conversación (p. ej., en la escuela). A pesar de que puede parecer muy abrumador en otras situaciones, puede resultar aún más abrumador cuando se trata de hacerlo de forma constante. La alteración interfiere con los logros educativos o laborales o con la comunicación social.
- **Trastorno de ansiedad social (TAGS):** miedo o ansiedad intensa en una o más situaciones en las que se debe interactuar con otras personas. Se manifiesta un temor excesivo e irracional; teme ser enjuiciado por los demás [37].
- **Trastorno de ansiedad inducido por sustancias o medicamentos:** síntomas predominantes de pánico o de ansiedad derivados de los efectos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento o una toxina).
- Los síntomas que se presentan son: ataques de pánico o ansiedad desarrollados durante o poco después de la intoxicación o la abstinencia de una sustancia [38].
- **Trastorno de ansiedad generalizada (TAG):** se caracteriza por una ansiedad excesiva y persistente, con dificultad para controlar la preocupación, y se presentan síntomas como nerviosismo, pérdida del apetito, perturbación del sueño, miedo, angustia y tensión muscular, que limitan aspectos de la vida del paciente [39].
- **Miedo colectivo:** sensación de miedo intensa ante situaciones de catástrofe o de amenaza. Incluso ataques de pánico [40].

La conducta alimentaria tiene un significado que involucra experiencias previas, como recuerdos, sentimientos, emociones y necesidades. Asimismo, algunos estudios epidemiológicos indican que al menos 1 de cada 20 mujeres puede experimentar un trastorno alimentario durante el embarazo. Por lo tanto, se considera que la mujer es más susceptible a trastornos emocionales debido a los cambios hormonales que sufre su cuerpo durante la

gestación, lo que sugiere que la ansiedad y la depresión podrían ser trastornos que afectan con mayor frecuencia a las mujeres durante la gestación [41].

1.4.3. Síntomas de la ansiedad

En los trastornos de ansiedad, además de la angustia y la preocupación constantes, se observa una amplia variedad de manifestaciones en distintos órganos y sistemas (Tabla 1). Las manifestaciones más frecuentes son las somáticas, que incluyen taquicardia, diarrea, sudoración, náuseas, disnea, tensión muscular, trastornos del sueño, miedo, irritabilidad, entre otras [42].

Tabla 1. Síntomas de la ansiedad.

Categoría	Síntomas
Cognitivos/emocionales	Nerviosismo constante o sensación de peligro inminente Dificultad para concentrarse o mente en blanco Irritabilidad Inseguridad o miedo irracional Sensación de estar abrumado/a
Cardiovasculares y Autonómicos	Palpitaciones o taquicardia Sudoración excesiva Temblores
musculoesqueléticas	Tensión muscular Cefalea de tipo tensional o migrañosa
Respiratorios	Dificultad para respirar o sensación de "nudo en la garganta" Mareos o sensación de desmayo
Gastrointestinales	Fatiga o debilidad Problemas gastrointestinales (náuseas, diarrea, dolor de estómago)
Del sueño	Insomnio o sueño interrumpido

La tabla fue realizada por el autor y el contenido se tomó de (American Psychiatric Association, 2013) [43].

1.5. Dolor y estrés

Durante un periodo prolongado de estrés, se pueden desencadenar diversos tipos de molestias en nuestro cuerpo, entre ellas, el dolor muscular y la hipersensibilidad al dolor. El dolor es una experiencia sensorial y/o emocional desagradable que puede estar asociada a un daño tisular, ya sea real o potencial [44]. El dolor tiene un origen multidimensional, por lo que su percepción afecta a distintos componentes fisiopatológicos, emocionales, cognitivos y conductuales. Además, cumple una función adaptativa y necesaria para nuestra supervivencia como especie. Puede indicar, entre otras cosas, que algo no va bien en nuestro organismo (por ejemplo, un dolor abdominal puede indicar una oclusión intestinal) o que debemos evitar movernos para no empeorar una lesión (por ejemplo, en los primeros días tras una fractura ósea) [45]. Lo anterior nos dice que el dolor es un mecanismo adaptativo fundamental que funciona como una señal de advertencia frente a procesos patológicos, o como una respuesta ante algo que nos ha causado malestar o daño.

Como se mencionó anteriormente, todos tenemos la capacidad de reaccionar ante estímulos nocivos, y la percepción del dolor dependerá de la integración de la información dolorosa con la del sistema límbico y de la corteza, lo que incluso podría inducir un estado de analgesia. Esto puede deberse a la liberación de sustancias similares a la morfina, conocidas como opioides endógenos, que generan analgesia en condiciones de estrés agudo [46]. Por otro lado, el estrés crónico puede inducir un efecto opuesto, es decir, aumentar la sensibilidad al dolor. En modelos animales y en humanos se ha observado una hipersensibilidad al dolor inducida por el estrés crónico, que se manifiesta como alodinia e hiperalgesia.

1.5.2 Clasificación del dolor

El dolor puede ser complicado de clasificar, ya que se basa en la percepción de cada persona y de su experiencia personal. Como se mencionó anteriormente, el dolor agudo se describe como aquel generado por estímulos nocivos, desencadenado por heridas o enfermedades, de corta duración [47]. Por otro lado, el dolor crónico es aquel en el que el estímulo es persistente y dura más de lo normal, es decir, más de un mes, debido a enfermedades o a ciertas condiciones fisiopatológicas persistentes [47, 48].

Debido a que la clasificación del dolor puede ser subjetiva, se han establecido escalas para tratar de medir el dolor de una manera más personalizada. En ese sentido, las escalas numéricas, visual análoga, es una herramienta subjetiva en la que el paciente asigna un valor a la intensidad del dolor en una escala de 0-10, donde:

0=ausencia de dolor, 1-3 =dolor leve, 4-6=dolor moderado, 7-10=dolor moderado [49, 50]

Ha permitido a la comunidad médica clasificar el dolor según su intensidad, Sin embargo, resulta ambiguo utilizar este tipo de escalas para medir el dolor derivado del estrés y/o la ansiedad, ya que primero se debería contar con un diagnóstico que permita considerar esta variable como inductor o potenciador del dolor. Debido a lo anterior, su estudio en un contexto ansioso o estresante resulta una tarea compleja.

1.5.3. Dolor y ansiedad

El dolor es una experiencia multidimensional y subjetiva que afecta la calidad de vida de la persona, incluyendo el estado de ánimo, el sueño, la autoeficiencia y los procesos cognitivos, como la memoria y el aprendizaje [51]. Por lo tanto, las alteraciones en la salud mental pueden estar presentes en el 75% de los casos de personas con dolor crónico; además, la ansiedad y la depresión se observan entre el 30% y el 40% de los casos, con mayor prevalencia en las mujeres [52].

1.5.4. Fisiopatología de la ansiedad

La neurobiología de la ansiedad involucra la participación de un conjunto de regiones cerebrales interconectadas como el giro del cíngulo, la amígdala, el hipotálamo y el hipocampo, regiones con conexiones robustas con el tallo cerebral y la médula oblonga; las cuales participan en la experiencia, el procesamiento y la regulación de las respuestas emocionales [53]. El sistema límbico se encarga de modular las emociones y las estrategias conductuales asociadas a la supervivencia, incluyendo el miedo, la furia, el dolor, la angustia, las conductas con la reproducción y el placer. A nivel funcional, se ha demostrado que la ansiedad se asocia con una hiperactividad de la amígdala y una disminución del control inhibitorio ejercido por la corteza prefrontal, lo que favorece respuestas emocionales exageradas ante estímulos percibidos como amenazantes [54].

La disfunción de estructuras límbicas específicas se encuentra implicadas en la fisiopatología de los trastornos de ansiedad, tanto en humanos como en modelos animales (Fig. 2) [55]. En estos modelos animales, la ansiedad se manifiesta a través de alteraciones conductuales, ya que los animales pueden presentar respuestas motoras opuestas, que incluyen un aumento de la actividad locomotriz o, por el contrario, estados de inmovilidad semejantes al congelamiento conductual [56]. De manera paralela, se observa una inhibición de las conductas operantes dirigidas a obtener recompensas, particularmente las relacionadas con la actividad sexual y la interacción social [57].

Estas manifestaciones conductuales se acompañan de respuestas fisiológicas mediadas por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y del sistema nervioso autónomo, lo que se traduce en un aumento de la frecuencia cardíaca, de la temperatura corporal y en cambios metabólicos característicos de la respuesta al estrés [58, 59]. La activación persistente de estos sistemas, como ocurre en el estrés crónico, puede inducir cambios neuroplásticos en regiones clave como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, contribuyendo al mantenimiento de los estados de ansiedad patológica [60].

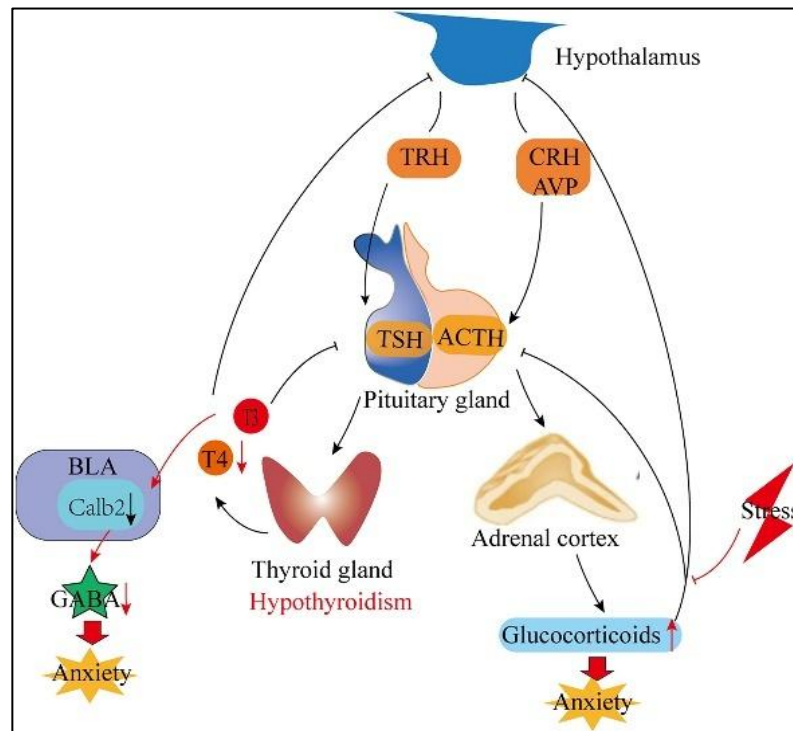


Figura 2. Fisiopatología de la ansiedad, en el eje HPA (hipotálamo-hipófisis-suprarrenal), el estrés altera la retroalimentación negativa. Esto conduce a la activación sostenida del eje HPA y a la producción constante de glucocorticoides, lo que se traduce en ansiedad. Tomado de [61].

1.5.5. Tratamientos para la ansiedad

Como se mencionó anteriormente, la ansiedad es un estado emocional de preocupación excesiva, que solo se considera un trastorno cuando excede los criterios clínicos de intensidad, frecuencia y deterioro de las actividades del paciente. Dentro de los trastornos de ansiedad encontramos el trastorno de pánico, la agorafobia y el trastorno de ansiedad generalizada. El tratamiento de primera línea de estos trastornos son los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) por su efectividad, tolerabilidad y ausencia de riesgo de tolerancia y dependencia [62].

La sintomatología de las personas que padecen ansiedad es tratada por un profesional de la salud, quien puede diagnosticar, y recurrir a técnicas sofisticadas, para su tratamiento como los fármacos [63]. La psicoterapia constituye una intervención fundamental en el abordaje de los trastornos psicológicos, cuyo objetivo principal es promover cambios en los pensamientos y conductas.

A lo largo del tiempo, la psicoterapia ha evolucionado desde enfoques centrados exclusivamente en la introspección y el conflicto intrapsíquico hacia modelos integradores que incorporan evidencia científica y abordan procesos cognitivos, emocionales y conductuales. En la actualidad existen diversas corrientes terapéuticas como la psicoterapia cognitivo-conductual, la cual ha demostrado tener eficacia en el tratamiento de trastornos como el estrés, la ansiedad, la depresión, y el dolor crónico, entre otros.

1.5.6. Psicoterapia

Con frecuencia se usa la terapia cognitivo-conductual, un tipo de psicoterapia empleada para tratar el trastorno de ansiedad generalizada, en la que se les enseñan diferentes formas de pensar, comportarse y reaccionar ante diversas situaciones para ayudar a las personas a sentirse menos ansiosas o preocupadas. El tratamiento cognitivo-conductual o comportamental busca que el paciente hable sobre sus pensamientos acerca de sí mismo y/o de otras personas y, en general, sobre lo que lo rodea. Si los sentimientos que manifiesta alteran su conducta, entonces esta terapia hará que cambie su perspectiva de pensar y actuar, al que el individuo se acostumbró [64]. La terapia cognitivo-conductual, es un tipo de terapia basado en estrategias

De la identificación de emociones, especialmente de la ansiedad, y de los pensamientos negativos [65]. Algunas veces, también se brinda apoyo a grupos de personas que atraviesan el mismo trastorno o padecimiento, en los que comparten sus problemas y logros. Hoy en día, los grupos de apoyo están disponibles tanto en persona como en línea; sin embargo, se recomienda seguir únicamente las indicaciones y recomendaciones de un proveedor de atención médica [66].

Las técnicas de relajación muscular progresiva se pueden asociar, a otras técnicas como: la aromaterapia o la terapia relacionada con imágenes para que los pacientes se mantengan lo más tranquilos que se pueda. Esta prueba primero requiere una visita con el especialista para sus indicaciones. Una vez que se prescribió, el paciente lo practica asiduamente en casa para usarlo de modo automático cada tenga momentos con síntomas [65].

1.5.7. Tratamiento farmacológico

En el ámbito médico es común la prescripción de fármacos para controlar los síntomas de los diferentes trastornos de ansiedad. Entre los más utilizados se encuentran los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y los ansiolíticos, como las benzodiacepinas (BDZ). Los antidepresivos ISRS e IRSN se utilizan con frecuencia tanto para el tratamiento de la depresión como para el control de los síntomas de ansiedad [66]. En la tabla 2, se enlistan los principales fármacos empleados en el tratamiento de la ansiedad, así como su mecanismo de acción y sus principales efectos adversos.

Tabla 2. Principales medicamentos para el tratamiento de la ansiedad

Grupo farmacológico	Fármaco	Dosis	Mecanismo	Efectos adversos
Antidepresivos tricíclicos (ATC)	Clomipramina e Imipramina	Dosis inicial de 25 mg/día	Inhiben la recaptura de NA y 5-HT- Además bloquean receptores colinérgicos, histaminérgicos y adrenérgicos	Insomnio, aumento de la ansiedad, irritabilidad y disminución de la libido.
Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)	Sertralina y Fluoxetina	Dosis inicial 20 mg/día		
Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)	Duloxetina y Venlafaxina	30 mg/una vez al día		
Benzodiacepinas	Clonazepam y Diazepam	Dosis inicial: 1-1.5 mg/día, dividida en 2 o 3 tomas; la habitual es de 5-10 mg/día.	Potencian la acción del neurotransmisor inhibidor GABA (ácido gamma-aminobutírico).	Sedación, alteraciones leves de la memoria, disminución del estado de alerta irritabilidad y agresión, Causan dependencia.
Pregabalina	Pregabalina	150 mg/día	Bloquean canales de calcio dependientes de voltaje que expresan la subunidad $\alpha_2\delta$	Somnolencia, ataxia, alteraciones de la coordinación, visión borrosa o diplopía y temblores.

Tabla realizada por el autor y el contenido se tomó [67,72].

1.6. Modelos animales para el estudio de la ansiedad

En los últimos 50 años se han desarrollado numerosos modelos y pruebas conductuales para identificar compuestos con actividad ansiolítica. Los modelos de ansiedad en ratones ofrecen la ventaja de permitir evaluar diversas aproximaciones experimentales que en los seres humanos no serían posibles [68].

Entre estos destaca una gran diversidad de modelos murinos estandarizados para el estudio del estrés, validados en ratones macho y hembras, lo que ha permitido analizar las diferencias sexuales [69]. Entre estos, destacan los modelos de estrés crónico en ratones C57BL/6J, el

modelo de derrota social crónica (CSDS), el modelo de aislamiento social en la adultez (ASI) y el modelo de estrés crónico variable (CVS). En la tabla 3, se describen las principales características de cada uno de ellos. En cada uno de estos modelos, se utiliza un estresor distinto, aplicado con una temporalidad específica, lo que provoca alteraciones conductuales en los roedores que evidencian estrés y ansiedad.

Tabla 3. Modelos de estrés crónico en roedores.

Modelo de Estrés	Descripción del Modelo	Principales Efectos Observados	Diferencias por sexo	Ref.
Estrés Crónico por Derrota Social (CSDS / RSDS)	Se utiliza la exposición repetida de un ratón a la agresión de otro más dominante. Se desarrolló un modelo en hembras, activando genéticamente la agresión masculina hacia ellas.	• Evitación social • Conducta tipo ansiedad • Pérdida de peso • Elevación de IL-6 • El subgrupo resistente muestra únicamente ansiedad.	Las hembras son más susceptibles al RSDS.	[70]
Aislamiento Social de Adultos (ASI)	Ratones adultos (machos y hembras) se alojan individualmente durante al menos 8 semanas.	• Ansiedad y agresión • Disminución cognitiva • Reducción en el consumo de sacarosa • Reducción interacción social • Efectos prevenidos por antidepresivos crónicos	Efectos similares en ambos sexos, aunque algunas investigaciones sugieren diferencias que dependen de la edad y de las condiciones ambientales.	[70]
Estrés crónico variable (CVS / CMS)	Los animales son expuestos a una secuencia variable e impredecible de estresores leves (p. ej., privación de comida, cambio de jaula, inclinación del piso, etc.).	• Reducción de la preferencia por sacarosa • Incremento en la ansiedad • Alteración del comportamiento motivacional • Fenotipos depresivos	Las hembras presentan síntomas más tempranos (a los 6 días) que los machos (a los 21 días).	[70]

Tabla realizada por el autor y el contenido se tomó de [70].

Por lo anterior, en los modelos de estrés se emplean diferentes pruebas que permiten determinar, de forma cualitativa o cuantitativa, las alteraciones de la conducta. Estas pruebas se clasifican en dos categorías: 1) condicionadas e 2) incondicionadas, según el estímulo aversivo o aprendido y la respuesta evocada (que inhibe una conducta continua o recompensada) [71]. Las primeras requieren necesariamente el entrenamiento previo de los animales para exponerlos a estímulos no habituales y determinar los efectos en la memoria, el aprendizaje, el apetito y la percepción. Las más comunes son la prueba de supresión condicionada y la de evitación pasiva-activa. Por otro lado, las no condicionadas no requieren entrenamiento, por lo que son menos sensibles a los procesos motivacionales y se basan en respuestas espontáneas, por ejemplo, la prueba de campo abierto, el laberinto en luz, la prueba de interacción social (Tabla 4) [68].

Tabla 4. Pruebas utilizadas para evaluar conductas de tipo ansiedad.

Pruebas condicionadas	Pruebas incondicionadas
De choque	Campo abierto
Supresión condicionada	Laberinto Elevado en Cruz
Estimulación eléctrica cerebral	Caja luz/oscuridad
Evitación pasiva/activa	Interacción social

Esta tabla fue modificada por el autor [68, 70].

1.6.1. Modelo de aislamiento social

Diversos estudios en la literatura indican que ciertos factores ambientales, como la privación de interacción social, el estrés psicosocial temprano, la reducción de la estimulación sensorial y la inducción de cambios epigenéticos, que actúan en las primeras fases de la vida, pueden tener consecuencias significativas en el desarrollo y el aprendizaje. En etapas críticas del desarrollo, algunos circuitos neuronales dependen de interacciones específicas entre el organismo y su entorno. La evidencia científica sugiere que las condiciones de alojamiento pueden influir en la conducta de los [73]. Se ha comprobado que los cambios en las interacciones sociales a temprana edad promueven modificaciones conductuales y fisiológicas a largo plazo, las cuales se manifiestan con mayor claridad cuando los ratones se

someten a condiciones que implican algún tipo de novedad o desafío, por ejemplo, bajo situaciones de estrés, en las que estas alteraciones conductuales se vuelven evidentes [74].

En roedores, el aislamiento social es uno de los métodos más utilizados para evaluar el impacto de las variables ambientales tanto en el desarrollo como en la conducta. El modelo de aislamiento social en roedores consiste en alojar de manera individual a los sujetos experimentales durante un periodo determinado, que puede ser de unos días a meses, según el modelo. Cabe señalar que el aislamiento puede iniciarse en distintos momentos del ciclo de vida del roedor. Así, por ejemplo, se ha observado que dicho procedimiento, iniciado después del destete, puede provocar cambios profundos en el desarrollo posterior de los animales [75].

1.6.2 Aislamiento social postnatal

Las interacciones sociales entre individuos de la misma especie en las etapas tempranas del crecimiento son esenciales para el desarrollo de las conductas sociales y de los procesos neuroendocrinos, fisiológicos y cognitivos [76]. Sin embargo, cuando las madres son separadas de sus crías durante el período posnatal previo al destete, dichos procesos se ven afectados. Un comportamiento notable es el aumento de la agresividad en la edad adulta. El destete temprano es una forma de separación materna temprana y de aislamiento social; por lo tanto, algunos investigadores han observado que los animales destetados (ratas o ratones) son más agresivos que aquellos que no han sido sometidos a manipulación experimental.

1.6.2.1. Aislamiento social en ratones adolescentes

Por ejemplo, los adolescentes humanos presentan respuestas prolongadas de corticosterona inducidas por el estrés en comparación con los adultos. La respuesta al estrés se ha relacionado con el aumento de los niveles de corticosterona y de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Estas respuestas fisiológicas se observan en el comportamiento de los adolescentes, caracterizado por una mayor inestabilidad emocional [76, 77].

El mismo efecto de sensibilidad al estrés se ha observado en modelos murinos durante la adolescencia. Este aumento de estrés se ha observado como una mayor inmovilidad en pruebas como el nado forzado y una disminución del tiempo que el sujeto experimental pasa

en la zona iluminada de una caja con una zona iluminada y otra oscura [77]. De manera similar, se ha observado una disminución de la locomoción en entornos nuevos durante el comportamiento exploratorio [76]. Estos resultados muestran un patrón de respuesta ansiogénica en animales adolescentes expuestos a eventos estresantes, así como en modelos animales de estrés crónico, en los que el aislamiento social es el factor que más altera su comportamiento. Se ha demostrado que la crianza en estas condiciones genera un mayor nivel de estrés al exponerlos a un ambiente nuevo, lo que conlleva un aumento de la locomoción de los animales [78]. Además, de acuerdo con Varlinskaya *et al.*, 1999, estos efectos del aislamiento social pueden deberse a que el juego y la interacción social alcanzan su nivel máximo en este periodo, lo que los vuelve vitales para los roedores [79].

1.6.2.2. Aislamiento social en ratones adultos

Las experiencias sociales influyen considerablemente en la función cerebral y en el comportamiento social en etapas posteriores, como ya hemos mencionado. Por lo tanto, la interacción social se refiere a las formas en que los individuos se relacionan, se comunican y responden entre sí, y es crucial para establecer y mantener comportamientos y relaciones sociales entre especies, incluidos los seres humanos. Es importante destacar que la reciente pandemia de COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, redujo significativamente la interacción social en todo el mundo.

En roedores, se ha observado que ratones de 4 y 14 semanas de edad aislados durante 2 a 4 semanas, mostraron agresión, evitación y ansiedad social. Se realizaron estudios de interacción libre, como la exploración de objetos, la prueba de enfoque social de tres cámaras y la habituación, para evaluar los cambios en el comportamiento social y no social [80]. En este estudio observaron que los ratones macho C57BL/6J, aislados durante la adolescencia, mostraron un mayor anhelo de interacción social y exploración de objetos, acompañados de una habituación social deteriorada, y una preferencia por la novedad social y por la memoria de reconocimiento social (SRM), pero esto no ocurrió en los ratones adultos [80].

Aunque el aislamiento social agudo y crónico se ha estudiado ampliamente, las consecuencias del aislamiento social intermitente (ASI) en la edad adulta siguen siendo poco conocidas. Este estudio investigó el impacto del aislamiento social intermitente en el comportamiento social y la activación cerebral de ratones macho adultos alojados en grupos.

Encontraron que, en comparación con los ratones alojados en grupo, los ratones aislados, en particular los machos con ASI, presentaron una mayor interacción social, similar a las conductas ansiosas. Se observó un mayor deterioro de la memoria de reconocimiento social en una prueba de sociabilidad con tres cámaras. Además, el ASI indujo patrones distintivos de activación neuronal en las regiones cerebrales que rigen el procesamiento social, incluyendo al núcleo paraventricular del hipotálamo, la parte intermedia del tabique lateral, el núcleo paraventricular del tálamo y la sustancia gris talámica [81].

1.6.3. Modelo de cuprizona

La cuprizona (bis-ciclohexanona oxaldihidrazona), es un agente quelante de cobre. que provoca la muerte de los oligodendrocitos y la pérdida de mielina en estructuras específicas, como el cuerpo calloso. El modelo de desmielinización inducido por cuprizona en ratón se considera un modelo de referencia para los estudios de desarrollo de fármacos contra la esclerosis múltiple. Este modelo de ratón reproduce de forma fiable la desmielinización y remielinización inducidas por toxinas, la proliferación, migración y maduración de las células precursoras de oligodendrocitos (OPC), y la neuroinflamación, lo que refleja características patológicas clave de la esclerosis múltiple humana [82]. Los primeros hallazgos sobre su mecanismo de acción fueron reportados hace más de seis décadas; sin embargo, se conoce poco acerca de los mecanismos mediante los cuales provoca toxicidad. Este modelo consiste en administrar cuprizona al 0.5% en el alimento a los ratones durante periodos de 4 a 6 semanas para estudiar la desmielinización [83]. Además de la desmielinización, se observan daños en la disfunción mitocondrial, la acumulación de ROS, la ferroptosis y la apoptosis, entre otros. Así como daño en algunas células, como los astrocitos y la microglía que desempeñan un papel esencial en la fagocitosis y la eliminación de desechos de mielina, lo que favorece la remielinización [84]. Además, cuando se activan y liberan citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-6 y CXCL10 [85].

1.6.3.1 Mecanismo de acción de la CPZ

La cuprizona incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), en el oligodendrocito, lo que provoca la permeabilización de la membrana mitocondrial. Esto induce la liberación del citocromo C, que activa la caspasa-9 y desencadena la apoptosis. Paralelamente, la liberación del factor inductor de apoptosis (AIF) promueve la muerte

celular mediada por PARP (poli (ADP-ribosa) polimerasa, una enzima nuclear clave en la respuesta al daño del ADN), que contribuye a la pérdida de oligodendrocitos.

Las ROS reducen el hierro almacenado en la ferritina de Fe^{3+} a Fe^{2+} , favoreciendo la liberación de hierro libre. La acumulación de Fe^{2+} junto con el exceso de las especies reactivas, inducen peroxidación lipídica, un sello distintivo de la ferroptosis, lo que agrava el daño celular y la degeneración de la mielina. Por consiguiente, otro mecanismo que podría estar presente es que la cuprizona puede elevar los niveles de glutamato, ya que es el principal neurotransmisor excitador del SNC; además, cuando sus niveles se elevan de forma patológica, sobre activa los receptores NMDA, por lo tanto, provoca una entrada masiva de Ca^{2+} . La actividad del receptor NMDA es modulada por el cobre, que puede potenciar o inhibir su función según su concentración, y por la PrP^c (proteína priónica celular) que ejerce un efecto inhibitor en presencia de cobre. Estas alteraciones conducen a una sobrecarga de Ca^{2+} intracelular, favoreciendo el daño de la mielina y la muerte de los oligodendrocitos (Fig. 3) [83].

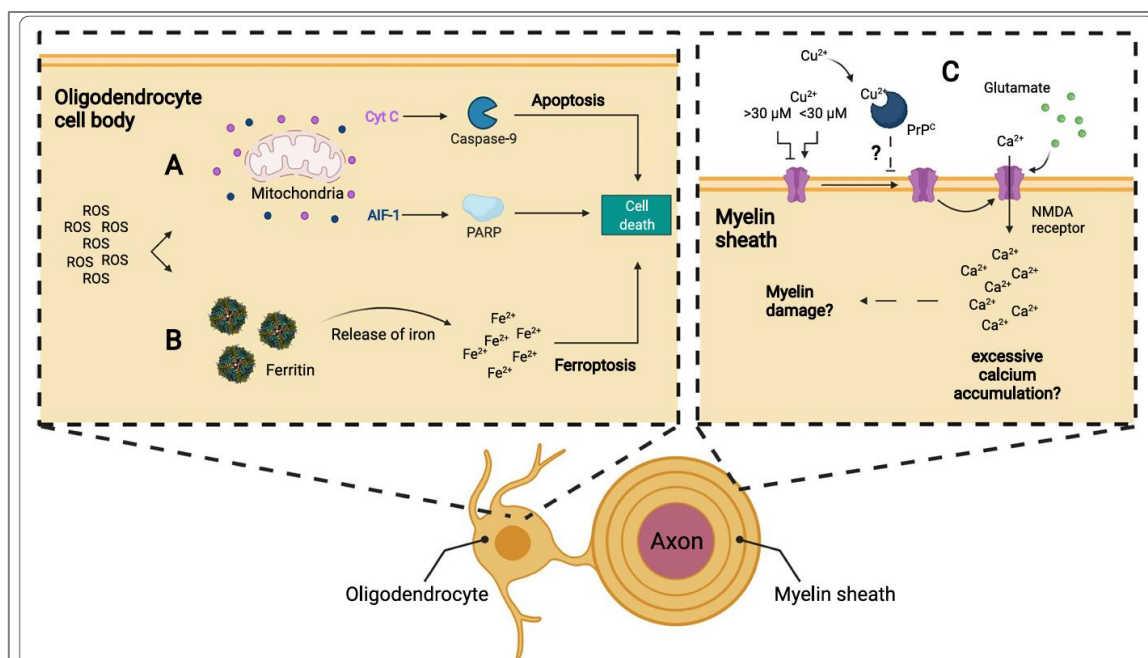


Figura 3. Mecanismos de acción sugeridos de cuprizona. La administración de cuprizona induce estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y alteraciones en la homeostasis del calcio en los oligodendrocitos. El aumento de ROS promueve apoptosis y ferroptosis mediante la liberación de citocromo C, la activación de caspasas y la peroxidación lipídica dependiente de hierro. Además, la excitotoxicidad mediada por glutamato y receptores NMDA, modulada por el cobre, eleva el Ca^{2+} intracelular, contribuyendo a la degradación de la mielina y la muerte oligodendroglial. (Tomado de [83]).

1.6.3.2. Modelo de desmielinización inducida por cuprizona y conductas tipo ansiedad

El modelo de desmielinización inducida por cuprizona (CPZ) se emplea ampliamente en ratones como herramienta preclínica para evaluar nuevos tratamientos dirigidos a la esclerosis múltiple. No obstante, además de los cambios neuropatológicos, la desmielinización inducida por CPZ genera alteraciones conductuales medibles, resultan útiles para la comparación y validación de distintos paradigmas experimentales. En este modelo se ha buscado comprender si los déficits conductuales están asociados a la desmielinización inducida por CPZ en ratones C57BL/6J, tanto en machos como en hembras, mediante la tinción con oro negro II. Para inducir la desmielinización, la CPZ generalmente se administra en el alimento a diferentes concentraciones (0.2% - 0.5%), durante 6 semanas [83, 86]. Diversos autores han mostrado que este esquema de administración de CPZ provocó una desmielinización significativa del cuerpo calloso en roedores de ambos sexos. Además, se observó que la administración de CPZ generó sensibilidad mecánica en ratones de ambos sexos, y disminuyó la actividad locomotora, lo cual se evidenció mediante déficits en las pruebas de barra horizontal y de suspensión de barras de alambre. Asimismo, la administración de CPZ provocó otras conductas de tipo ansiedad observadas en el laberinto elevado en cruz, con mayor alteración en machos que en hembras [87].

La huperzina A (HupA) es un inhibidor de origen natural de la acetilcolinesterasa, con alta eficacia y selectividad. Este compuesto tiene potencial terapéutico para tratar ciertas enfermedades neurodegenerativas, incluida la esclerosis múltiple. Con base en lo anterior, en un estudio analizaron los posibles efectos protectores de la huperzina A en un modelo de desmielinización inducido por CPZ. Se encontró que el tratamiento con huperzina A disminuyó significativamente las conductas tipo ansiedad y aumentó las funciones motoras y cognitivas en ratones evaluados mediante la prueba del rotarod y el laberinto en "Y" y en la prueba de campo abierto, respectivamente. Estos hallazgos se acompañaron de una disminución de la lesión axonal [88]. Aún se desconocen los mecanismos neurobiológicos mediante los cuales se generan conductas de tipo ansioso.

1.6.4. Modelos combinados

El uso de modelos únicos, como el aislamiento social o las pruebas conductuales clásicas, si bien ha sido ampliamente validado, presenta limitaciones importantes, ya que no reproducen la interacción entre múltiples estresores ni reflejan la naturaleza multifactorial de los trastornos relacionados con el estrés. En este contexto, la presente propuesta surge como un intento de integrar distintos modelos experimentales con el objetivo de superar las limitaciones de los enfoques individuales y ofrecer una aproximación más completa y traslacional al estudio de las conductas de tipo ansiedad [89].

Por otra parte, el modelo de aislamiento social ha sido ampliamente utilizado para inducir alteraciones emocionales y sociales, así como cambios en la reactividad al estrés, en la ansiedad y en la conducta exploratoria. Este modelo se centra en el componente psicosocial del estrés, sin reproducir directamente las alteraciones estructurales del sistema nervioso central [90]. Ahora bien, el modelo de cuprizona es un modelo bien establecido para provocar desmielinización, empleado para estudiar el daño en los oligodendrocitos, la neuroinflamación y los déficits conductuales asociados a la pérdida de mielina [91]. Sin embargo, su aplicación se ha centrado principalmente en los procesos neurobiológicos. En este contexto, la combinación del aislamiento social con el modelo de cuprizona se presenta como una estrategia experimental para integrar un estresor psicosocial con un modelo de daño estructural del sistema nervioso central.

Si bien existen estudios que han evaluado de manera independiente los efectos del aislamiento social o de la cuprizona, hasta donde llega nuestro conocimiento, la combinación de ambas estrategias no ha sido bien explorada. En este sentido, la integración del aislamiento social como estresor psicosocial y el modelo de cuprizona permitirá evaluar un entorno social adverso potencia las alteraciones conductuales y neurobiológicas asociadas a la desmielinización. Con base en la evidencia previa, se propone dicha combinación podría exacerbarse los efectos de la pérdida de mielina, ofreciendo una aproximación experimental cercana a la complejidad de los trastornos de ansiedad en humanos, en los cuales coexisten factores psicosociales y alteraciones neurobiológicas.

1.7. El ratón CD1 como modelo de estudio

Los ratones de laboratorio CD1 pertenecen a la especie *Mus musculus*, dentro del reino Animalia, filo *chordata*, clase *Mammalia*, orden Rodentia y Familia *Muridae* y genero *Mus*, son distinguidos por su pelaje blanco corto y fino, orejas grandes y puntiagudas y una cola larga y delgada, pueden llegar a pesar aproximadamente 25-30 gramos en la edad adulta. Esta cepa destaca por su docilidad y su comportamiento tranquilo, lo que facilita su manejo en el laboratorio. Son animales altamente sociales; viven en grupos de hasta 20 individuos y mantienen una jerarquía social bien definida. Esta cepa se ha empleado en estudios de genética, cáncer, enfermedades infecciosas, inmunología, neurociencia, y farmacología, entre otras áreas [92].

Sin embargo, aunque los ratones de laboratorio son muy sociables, se han descrito sutiles diferencias en su comportamiento social. Por ejemplo, los ratones macho C57BL/6N (BL6) suelen mostrar un comportamiento menos agresivo y territorial. Esto se acompaña de niveles bajos de testosterona y niveles más altos de corticosterona en comparación con otras cepas, incluida la CD1. También se observan diferencias en las hembras. Tras el aislamiento social, tanto las hembras adolescentes como las adultas de la cepa C57BL/6N (BL6) prefieren la comida frente a las interacciones sociales, mientras que las ratonas CD1 priorizan las interacciones sociales [93].

En conclusión, los ratones C57 son más vulnerables al estrés, más ansiosos, menos motivados y más agresivos que los ratones CD1, por lo tanto, las cepas C57BL/6N (BL6) y la exogámica CD1 han demostrado ser cepas adecuadas para la investigación básica. Sin embargo, el CD1, al ser exogámico, presenta una mayor variabilidad genética, lo que podría reflejarse a nivel conductual. La población humana, al ser mayormente exogámica, resulta ideal para un modelo exogámico, en ese sentido, el ratón CD1 representa una herramienta útil para este tipo de estudios.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque el estrés forma parte de la vida cotidiana y cumple una función adaptativa al favorecer la supervivencia ante situaciones amenazantes, su prolongación puede derivar en un estado crónico que desencadene trastornos de ansiedad. De acuerdo con estimaciones de la carga mundial de morbilidad (CMM), los trastornos de ansiedad y depresión afectan a aproximadamente 300 millones de personas a nivel mundial. En México, la prevalencia es de 14.3 %, y durante la pandemia de COVID-19 superó el 30 % mensualmente, lo que resalta la magnitud del problema y su impacto en la salud pública. La ansiedad, en su amplio espectro, se caracteriza principalmente por alteraciones en el funcionamiento mental, físico y conductual de la persona, lo que subraya la necesidad de contar con modelos experimentales que permitan estudiar de manera integral estos cambios. Si bien existen modelos murinos ampliamente utilizados para el estudio de la ansiedad, muchos de ellos abordan de forma aislada factores específicos, como el estrés psicosocial o los procesos neurobiológicos, lo que limita la comprensión de la interacción entre ambos componentes.

En este sentido, la búsqueda y el desarrollo de nuevos modelos experimentales resultan fundamentales, no solo para profundizar en los mecanismos subyacentes a los trastornos de ansiedad, sino también para facilitar la evaluación de estrategias terapéuticas. Asimismo, el establecimiento de modelos que potencien de manera robusta las conductas de tipo ansiedad y la hipersensibilidad es indispensable, ya que sin estos enfoques integradores resulta difícil evaluar de forma confiable la eficacia de las intervenciones potenciales.

En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto de la combinación de estresores como el aislamiento social y la cuprizona, en las conductas de tipo ansiedad e la hipersensibilidad al dolor, con el fin de integrar el impacto del estrés psicosocial y los procesos neuroconductuales, contribuyendo a una aproximación experimental más cercana a la complejidad de los trastornos de ansiedad.

3. HIPÓTESIS

La combinación del aislamiento social y la cuprizona potenciará las conductas de tipo ansiedad e hipersensibilidad en un modelo murino.

4. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el impacto de la combinación del aislamiento social y de cuprizona en el desarrollo de conductas de tipo ansiedad e hipersensibilidad al dolor en modelos murinos.

4.1. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar si la combinación del aislamiento social crónico y el tratamiento con cuprizona favorece el desarrollo de conductas de tipo ansioso evaluadas mediante las pruebas de campo abierto y de laberinto elevado en cruz.
2. Determinar si la combinación del aislamiento social y la cuprizona favorece el desarrollo de la hipersensibilidad al dolor, determinada mediante los Filamentos de von Frey.
3. Determinar si la combinación del aislamiento social y del tratamiento con cuprizona potencia el desarrollo de conductas de tipo ansiedad e hipersensibilidad al dolor.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. *Animales de experimentación*

El estudio se realizó con ratones hembra de la cepa CD1, de 8 semanas de edad, con un peso corporal aproximado de 25-30 g al inicio del experimento, obtenidos del bioterio de la Facultad de Medicina, UAEM. Los animales se mantuvieron con las siguientes condiciones de alojamiento: ciclo de 12/12 horas de luz/oscuridad a una temperatura de 24°C, con agua y alimento ad libitum. Los experimentos se realizaron siguiendo los lineamientos de la NOM-062-ZOO-1999 para el cuidado y manejo de animales de laboratorio, así como las directrices sobre las Normas Éticas para la Investigación del Dolor Experimental en Animales. El protocolo fue aprobado por el comité para el cuidado y uso de animales de la Facultad de Medicina de la UAEM (CCUAL-FM-UAEM, 001/2020). Se hicieron esfuerzos para utilizar el número mínimo de animales necesarios para obtener resultados estadísticamente significativos. Los ratones fueron sacrificados al finalizar los experimentos para obtener tejidos destinados a experimentos posteriores.

5.2. *Modelos de aislamiento social y cuprizona y su combinación*

Para promover el desarrollo de las conductas tipo ansiedad y la hipersensibilidad al dolor, se emplearon los modelos de aislamiento social y cuprizona, así como su combinación. La aplicación de los modelos tuvo una duración de 28 días (4 semanas). Para el aislamiento social, se colocó un ratón de manera individual por caja, estas estuvieron separadas entre sí por aproximadamente 40 cm, con paneles que no les permitieran tener contacto visual. Por el contrario, los ratones sociales fueron alojados en grupos de 4 ratones por caja (para evitar hacinamiento), de tal modo que les permitiera socializar con sus congéneres. Los aislados y los sociales se dividieron en dos grupos, los que fueron alimentados con alimento estándar y aquellos a los que se les adicionó cuprizona al 0.5%. Para estos últimos, el alimento estándar se pulverizó en un molino manual, se pesó y se colocó en un recipiente. Posteriormente se pesó cuprizona a una proporción del 0.5% sobre el peso total del alimento pulverizado. Ambos se mezclaron manualmente hasta homogenizar y se le agregó agua destilada (400 ml de agua por cada 500 gramos de mezcla), se mezcló nuevamente hasta obtener una masa. Se formaron pellets manualmente y se colocaron en una estufa de secado a 50°C durante 12 horas. Una vez transcurrido el tiempo, se dejó descender la temperatura de los pellets para

finalmente ser almacenados a 4°C hasta su uso. Antes de utilizar los pellets, se dejaron aclimatar durante 1 h.

5.3. Grupos experimentales

Los grupos experimentales se definieron de la siguiente manera:

Agrupado control (Ag-Ctrl): ratones alojados en grupos de 4 animales por caja. Alimentados con alimento estándar.

Agrupado CPZ (Ag-CPZ): ratones alojados en grupos de 4 animales por caja. Alimentados con alimento estándar adicionado con cuprizona al 0.5%.

Aislado Ctrl (Ai-Ctrl): ratones alojados de manera individual por caja y alimentados con alimento estándar.

Aislado CPZ (Ai-CPZ). Ratones alojados de manera individual por caja y alimentados con alimento estándar adicionado con 0.5% de cuprizona.

En la figura 4, se describe de manera esquemática los grupos experimentales y condiciones de alojamiento.

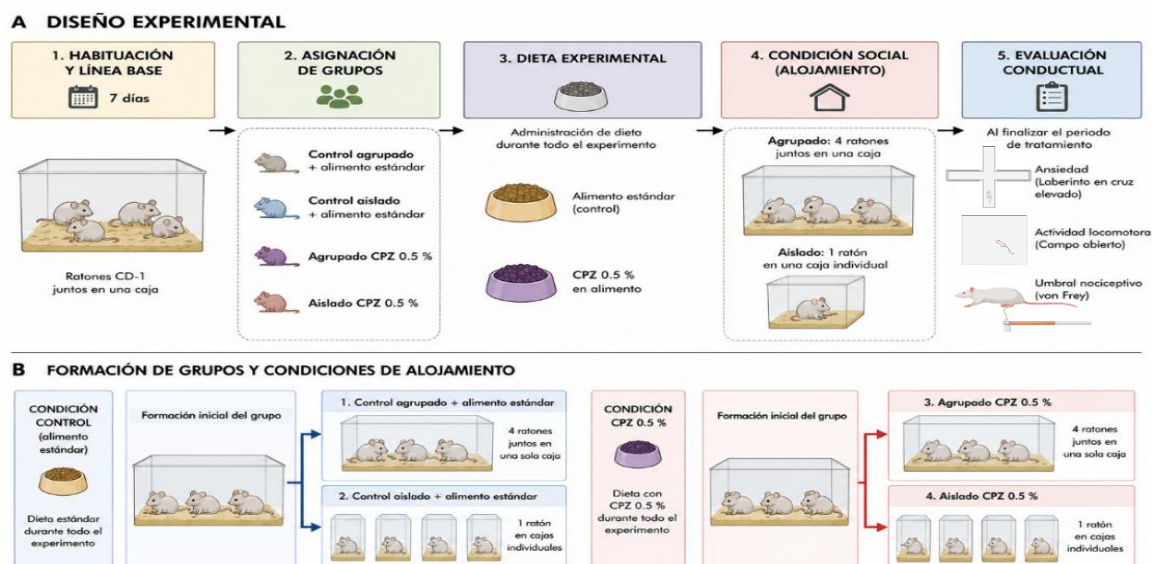


Figura 4. Representación esquemática del diseño experimental y la formación de grupos experimentales en ratones CD1.

5.4 Prueba de campo abierto

La prueba de campo abierto se utiliza ampliamente en estudios sobre las bases neurobiológicas de la ansiedad. Se utiliza para analizar, locomoción, ansiedad y comportamiento estereotipado. Los cambios en la locomoción pueden ser indicativos de procesos neurológicos alterados y nos dan indicios de que hay una función cerebral anormal, además de su bienestar y salud del animal [94].

La prueba de campo abierto consiste en colocar al roedor en un ambiente novedoso, etológicamente, los ratones prefieren la periferia debido a su instinto natural de buscar refugio y evitar a los depredadores [95]. Esta prueba se realizó en una caja de acrílico de 60x60x40, con paredes blancas y un piso negro. El centro de la caja estaba iluminado con un foco de luz blanca de 15 wats. Se utilizó una cámara para registrar las conductas. La prueba tuvo una duración de 5 minutos por ratón; durante la prueba se cuantificaron siete parámetros: la distancia total recorrida, el tiempo en movimiento, el tiempo en el que el roedor se mantiene en la periferia de la caja, tiempo que permanece en el centro de la caja, movimiento en el centro y movimiento en la periferia. Entre cada ratón, la caja se limpió con etanol al 70 % para eliminar los olores del ratón anterior. Los parámetros previamente mencionados se analizaron a través del video con ayuda del software ANY-maze.

5.5. Laberinto elevado en cruz

El laberinto elevado en cruz es un modelo utilizado para evaluar la ansiedad que emplea estímulos naturales, tales como los espacios abiertos y a caminar sobre una plataforma elevada. El laberinto está compuesto por cuatro espacios, dos abiertos y dos cerrados, que forman una cruz. La prueba consiste en colocar al ratón en medio de la cruz, con la cabeza orientada hacia los espacios abiertos, durante 5 minutos. En esta prueba se cuantificó el tiempo que el ratón permanece en cada uno de los extremos, el tiempo en movimiento, el número de entradas a los espacios cerrados y abiertos [96]. Al igual que en campo abierto, la prueba se grabó y los diferentes parámetros se analizaron a partir del video mediante el software ANY-maze. La prueba se fundamenta en el comportamiento natural de los roedores, quienes tienden a evitar espacios abiertos o elevados debido a la percepción de riesgo, en contraste con su curiosidad innata por explorar entornos novedosos [96]. Por lo tanto, un

ratón menos ansioso, visitará los brazos abiertos y más expuestos del laberinto que uno que presente ansiedad, pasará más tiempo en los brazos cerrados [96].

5.6. Evaluación de filamentos de von Frey

El desarrollo de esta hipersensibilidad al dolor en los grupos experimentales se evaluó mediante el método Up and Down, con ayuda de filamentos de von Frey calibrados para aplicar estímulos mecánicos que abarcan un rango de 0.007 a 3.24 gramos. El método consiste en aplicar un filamento a la vez durante 5 segundos en las extremidades inferiores, comenzando con el de 0.06g [97]. Este estímulo produce una respuesta de retirada de la pata (respuesta positiva) o ninguna respuesta (respuesta negativa). Si la respuesta fue negativa, el siguiente estímulo se produce con el siguiente filamento más grande, sin embargo, si fue positiva, el siguiente estímulo se produce aplicando el siguiente filamento más pequeño. Se continúa así hasta identificar la primera respuesta positiva y, posteriormente, se realizan otras cuatro mediciones consecutivas más hasta obtener un patrón de 5 respuestas. Finalmente, el patrón de respuestas se utiliza para calcular el 50% de umbral de retiro mediante la siguiente fórmula:

$$50\% \text{ umbral de retiro} = \frac{10^{(Xf + \kappa\delta)}}{10,000}$$

Donde:

Xf : Valor del último filamento utilizado (en escala logarítmica).

κ : Valor asignado para el patrón de respuestas positivo/negativo de acuerdo con la tabla de Chaplan [98].

δ : La diferencia entre la fuerza de los estímulos (mayor y menor) (en valor logarítmico).

La disminución significativa del 50% del umbral de retiro por debajo de los valores normales indica hipersensibilidad al dolor, donde valores menores a 0.4 g indican la presencia de alodinia [99].

6. RESULTADOS

En el presente proyecto se determinó el impacto de la combinación del aislamiento social y del tratamiento con cuprizona en el desarrollo de conductas de tipo ansiedad e hipersensibilidad al dolor en roedores. Para cumplir con este objetivo, se evaluaron las conductas de tipo ansiedad mediante las pruebas de campo abierto y de laberinto elevado en cruz, así como el desarrollo de la hipersensibilidad al dolor en ratones aislados, no aislados y aislados con cuprizona, en los días 0, 7, 14, 21 y 28 después de la exposición al agente estresor.

A cada grupo se le realizó un seguimiento semanal del peso corporal y del consumo de alimentos. Es importante destacar que, para las pruebas conductuales de campo abierto y de laberinto elevado en cruz, se emplearon 9 ratones por grupo, mientras que para la evaluación de la hipersensibilidad al dolor se utilizaron 12 ratones por grupo. Los ratones empleados para la evaluación de las conductas tipo ansiedad y de la hipersensibilidad al dolor fueron distintos, debido a la naturaleza de las pruebas, en las que la ejecución de una puede afectar los resultados de las demás. Con base en lo anterior, en el análisis del consumo de alimento y del peso corporal, se agruparon todos los animales, lo que dio un total de 21 ratones por grupo.

6.1. Evaluación de la ganancia de peso y el consumo de alimento

En este estudio se realizó el seguimiento del peso corporal y del consumo de alimento con la finalidad de monitorear de manera general la salud y el bienestar de los animales durante el periodo experimental. Los resultados mostraron que no hubo diferencias en la ganancia de peso en ninguna de las comparaciones entre grupos en los diferentes tiempos evaluados (ANOVA de una vía: día 0 ($p \leq 0.868$), día 7 ($p \leq 0.356$), día 14 ($p \leq 0.791$), día 21 ($p \leq 0.503$) y día 28 ($p \leq 0.769$) (Fig. 5A). Por otro lado, tampoco se observaron diferencias en el consumo de alimento (Kruskal-Wallis; $p \leq 0.238$) en comparación con el grupo Ag-Ctrl (Fig. 5B). Estos resultados indican que ni el aislamiento ni la combinación de aislamiento y cuprizona afectan el consumo de alimento y, por consiguiente, la ganancia de peso.

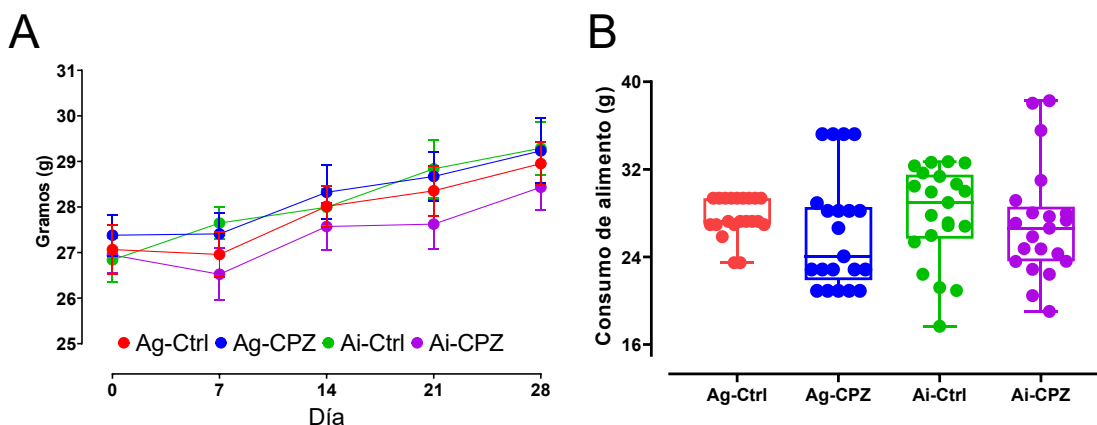


Figura 5. Ganancia de peso y consumo de alimento en ratones sometidos a estrés crónico. (A). Ganancia semanal de peso corporal y (B) del consumo de alimentos durante todo el período experimental. Durante el estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las dos variables analizadas entre los grupos: agrupado control (Ag-Ctrl), agrupado cuprizona (Ag-CPZ), aislado control (Ai-Ctrl) y aislado cuprizona (Ai-CPZ); $n = 21$ por grupo. Ganancia de peso: ANOVA de una vía, post hoc de Tukey, media $\pm$ EE ($p \leq 0.05$); Consumo de alimento: Kruskal-Wallis, corrección de Dunn, mediana M (Q3-Q1) ($*p \leq 0.05$).

6.2. Evaluación de la actividad locomotriz por campo abierto

Para determinar la actividad locomotriz libre y las conductas de tipo ansioso, se realizó la prueba de campo abierto, en la que se registraron las variables de distancia recorrida y tiempo de movimiento. En el estudio se observó que el grupo Ai-Ctrl (25.47 ± 1.81 m) presenta una mayor actividad locomotriz, medida por la distancia recorrida, que el Ag-Ctrl (18.04 ± 2.05 m); sin embargo, se observa una tendencia al alza en los ratones Ai-CPZ (25.09 ± 1.31 m) y Ag-CPZ (23.83 ± 2.11 m) (Fig. 6A). Por otro lado, ambos grupos aislados permanecieron más tiempo en movimiento (Ai-Ctrl: 260.20 ± 4.53 s; Ai-CPZ: 261.90 ± 4.13 s) que el Ag-Ctrl (225.90 ± 11.28 s). El grupo Ag-CPZ (241.00 ± 8.41 s) no mostró diferencias en ninguna de las comparaciones (Fig. 6B). Nuestros resultados indican que los ratones aislados presentaron mayor movilidad en comparación con los agrupados; sin embargo, en ambas variables se observa una tendencia al alza del grupo Ag-CPZ respecto al grupo Ag-Ctrl.

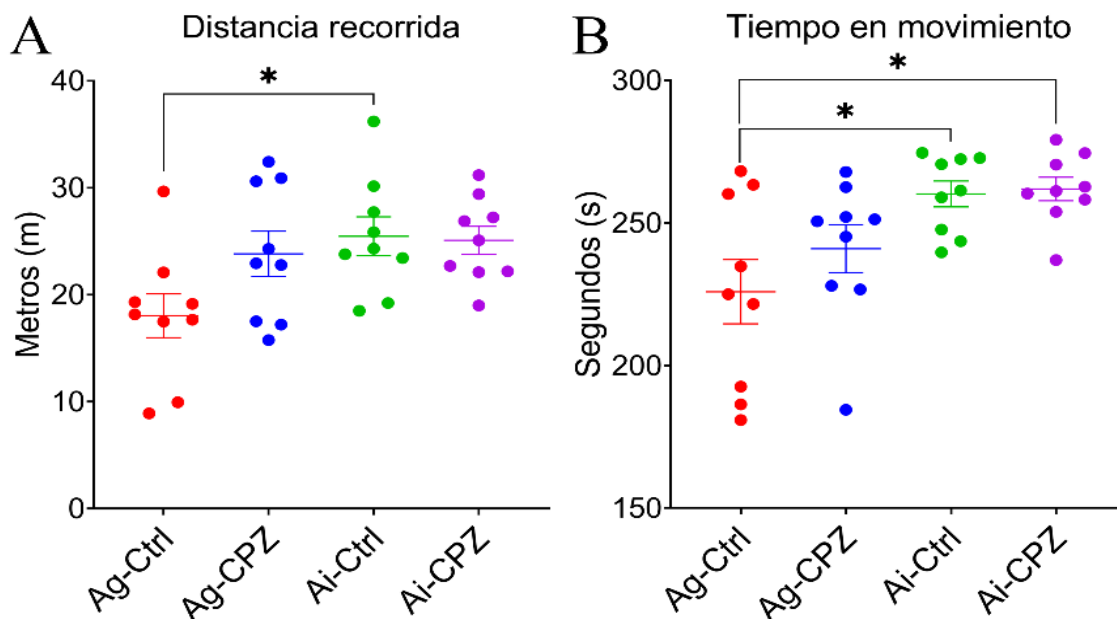


Figura 6. Actividad locomotriz libre. A) Distancia recorrida y B) Tiempo en movimiento. Notar que los ratones Ai-Ctrl recorrieron una mayor distancia que los Ag-Ctrl, $p \leq 0.037^*$. Mientras que los grupos aislados (Ai-Ctrl y Ai-CPZ) presentaron $p \leq 0.142$ y $p \leq 0.052$, pasaron más tiempo en movimiento en comparación con el Ag-Ctrl. Media $\pm$ EEM; ANOVA de una vía; post hoc de Tukey; $*p \leq 0.05$.

6.3. Evaluación de las conductas tipo ansiedad por campo abierto

Para evaluar las conductas de ansiedad en la prueba de campo abierto, se analizaron las variables: tiempo en el centro y en la periferia, movimiento en el centro y en la periferia, y número de escaladas. En el caso de las conductas de las variables de tiempo en las que los ratones pasan en el centro (ANOVA; $p \leq 0.863$), así como el movimiento dentro de la misma zona (ANOVA; $p \leq 0.870$) y el tiempo que pasan en la zona de la periferia (ANOVA; $p \leq 0.863$) (Fig.7B-D). Sin embargo, sí se observan diferencias estadísticamente significativas en el tiempo que los ratones pasan en movimiento en la periferia, siendo los ratones aislados (Ai-Ctrl: 225.50 ± 5.08 s y Ai-CPZ: 223.50 ± 3.27 s) los que presentan mayor movimiento en comparación con los Ag-Ctrl (182.50 ± 5.81 s) (Fig.7 E). En la misma variable, los ratones Ag-CPZ (203.50 ± 7.42 s) no mostraron diferencias en ninguna de las comparaciones, pero se destaca una tendencia al alza frente al Ag-Ctrl y una tendencia a la baja frente a los grupos aislados (Fig. 7E). En concordancia con lo observado, los ratones aislados pasan más tiempo en movimiento en la periferia que los agrupados.

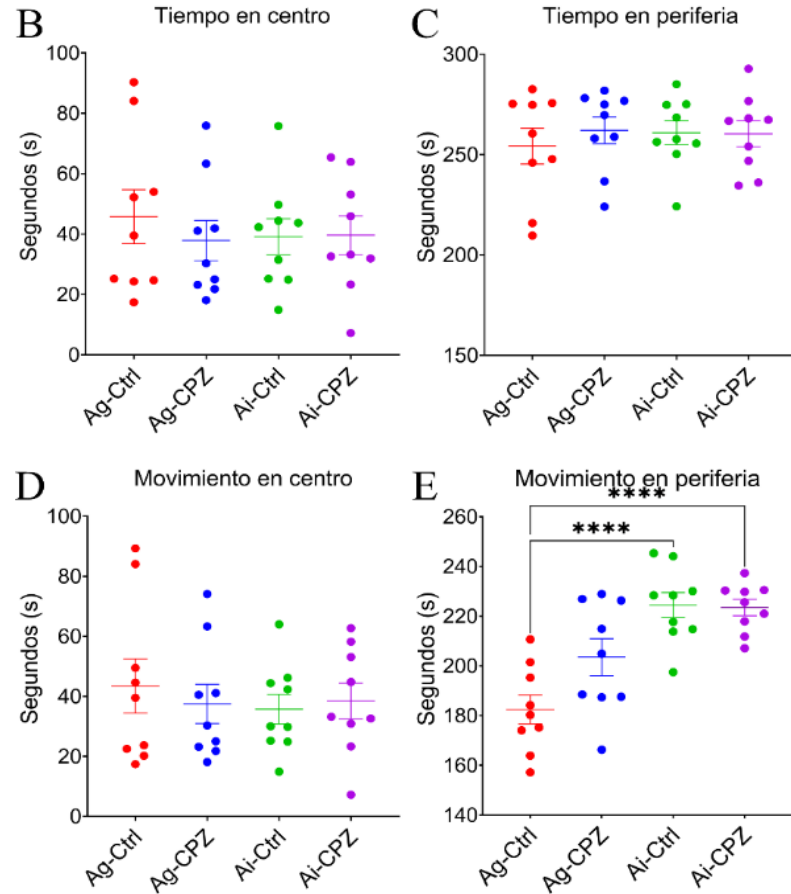
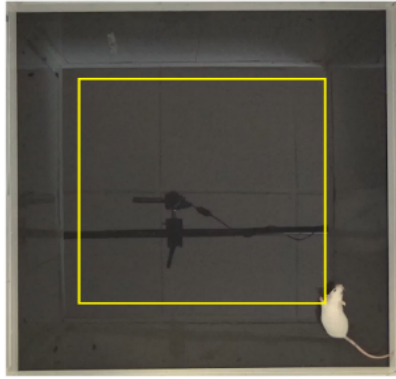


Figura 7. Conductas tipo ansiedad. (A) Representación de un ratón durante la prueba de campo abierto. No se observan diferencias estadísticamente significativas en las variables de tiempo ni en el centro ni en la periferia (B y C). Así como tampoco en movimiento en el centro (D). Pero sí se identificaron diferencias en el tiempo de movimiento en la periferia entre los grupos Ai-Ctrl y -CPZ con respecto al Ag-Ctrl (E). Media $\pm$ EE, ANOVA de una vía, post hoc de Tukey, * $p \leq 0.050$.

Finalmente, se cuantificó el número de intentos de los ratones para escalar las paredes del aparato. Los datos mostraron que todos los grupos presentaron más eventos que el Ag-Ctrl (11.56 ± 1.80 escaladas). El grupo Ai-Ctrl mostró la mayor diferencia (26.89 ± 1.54 escaladas), seguido de Ai-CPZ (22.78 ± 2.01 escaladas) y Ag-CPZ (19.89 ± 1.80 escaladas) (Fig. 8). Por último, se observaron diferencias entre los grupos Ag-CPZ y Ai-Ctrl, siendo este último el que presentó el mayor número de eventos.

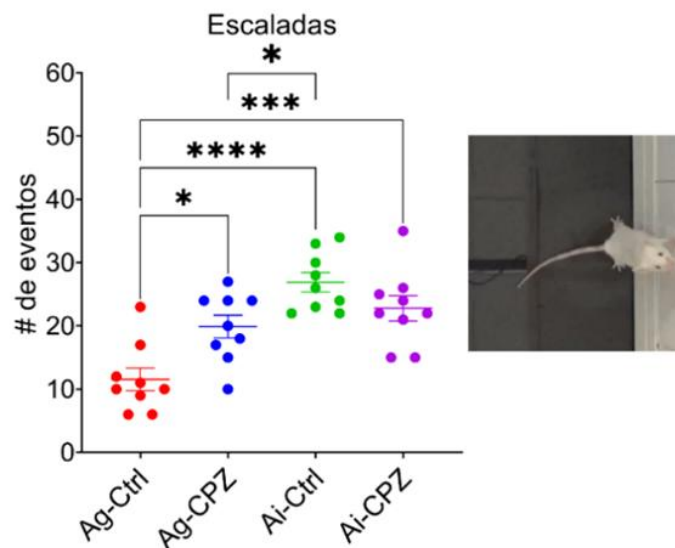


Figura 8. Conducta de escalamientos. Los datos muestran un incremento significativo en el número de escaladas en comparación con el grupo control. Se observaron diferencias altamente significativas entre los grupos Ag-Ctrl y Ai-Ctrl (**** $p \leq 0.0001$), así como entre Ai-CPZ y Ag-Ctrl (*** $p \leq 0.001$). Adicionalmente, se identificaron diferencias entre Ag-CPZ y Ag-Ctrl (* $p \leq 0.012$) y entre Ag-CPZ y Ai-Ctrl (* $p \leq 0.045$). Cada punto representa la media $\pm$ error estándar (EE). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de una vía seguido de la prueba post hoc de Tukey. * $p \leq 0.050$...

6.4. Evaluación de la conducta tipo ansiedad por laberinto elevado en cruz

Continuando con la evaluación de las conductas de ansiedad, se realizó la prueba de laberinto elevado en cruz. Se analizaron variables como el tiempo de permanencia y el número de entradas en brazos abiertos y cerrados. Para este objetivo, no encontramos diferencias en ninguna de las variables evaluadas. Asimismo, no se observaron tendencias en ninguna de ellas (Fig.9B-E).

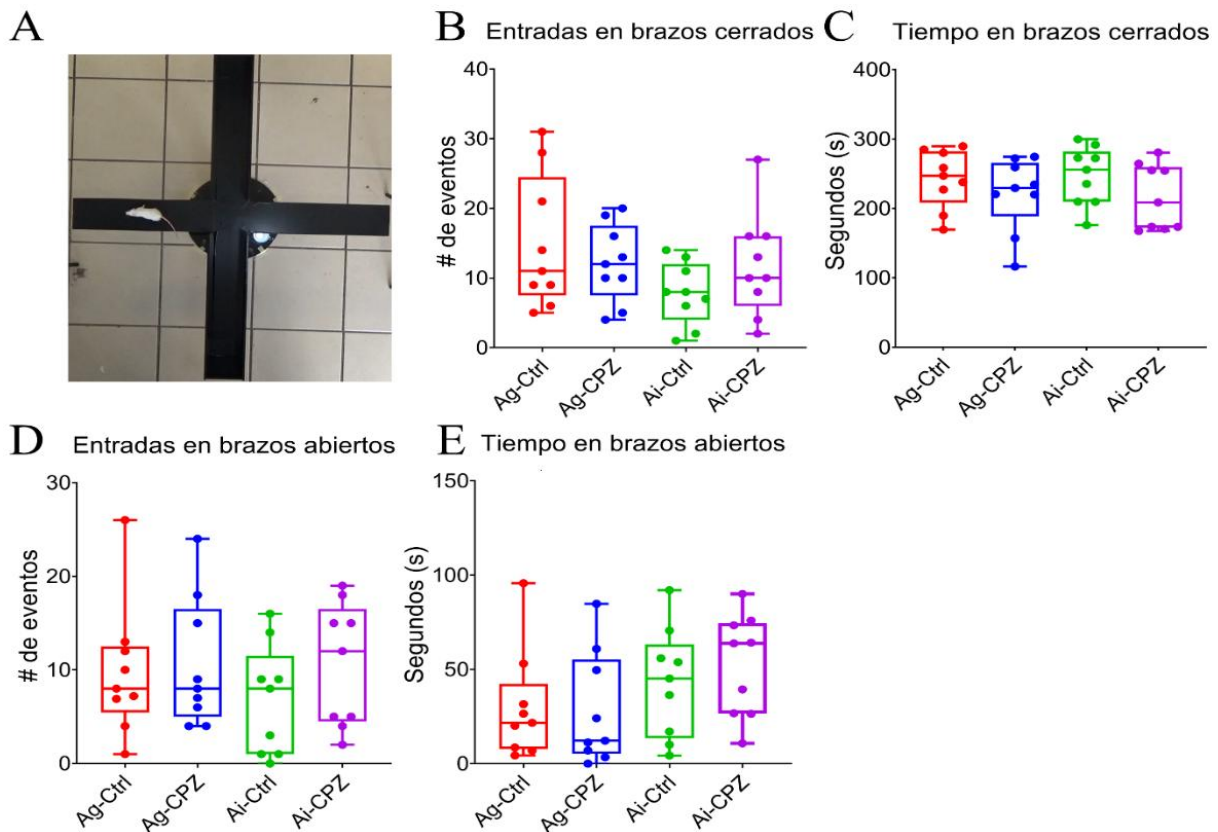


Figura 9. Conductas de tipo ansiedad por LEC. Para esta prueba, no se encontraron diferencias en ninguna de las variables analizadas (B-E). M (Q3-Q1), Kruskal-Wallis, post hoc de Dunn, * $p \leq 0.050$.

6.5. Evaluación de la hipersensibilidad al dolor

Finalmente, para determinar si los diferentes estresores, aislamiento social, cuprizona o aislamiento más cuprizona, producen hipersensibilidad al dolor, se evaluó el umbral de retiro del 50 % de las extremidades posteriores del roedor con ayuda de los filamentos de von Frey. Los resultados mostraron que el Ag-Ctrl presentó valores de umbral de retiro del 50% alrededor de 1g, un valor asociado a ratones sanos. Estos resultados indican que la estimulación semanal de los roedores con los filamentos de von Frey no produce, por sí sola, hipersensibilidad al dolor. En contraste, los grupos Ag-CPZ, Ai-Cpz y Ai-Ctrl presentan una disminución gradual del 50% del umbral de retiro (Figuras 10A y 10B). Esta disminución fue máxima después de 28 días de exposición a los diferentes estresores, siendo más evidente en los grupos Ai-Ctrl y Ai-Cpz (Figuras 10C y 10D). Estos resultados demuestran que el estrés crónico produce hipersensibilidad al dolor en ratones hembra de la cepa CD1.

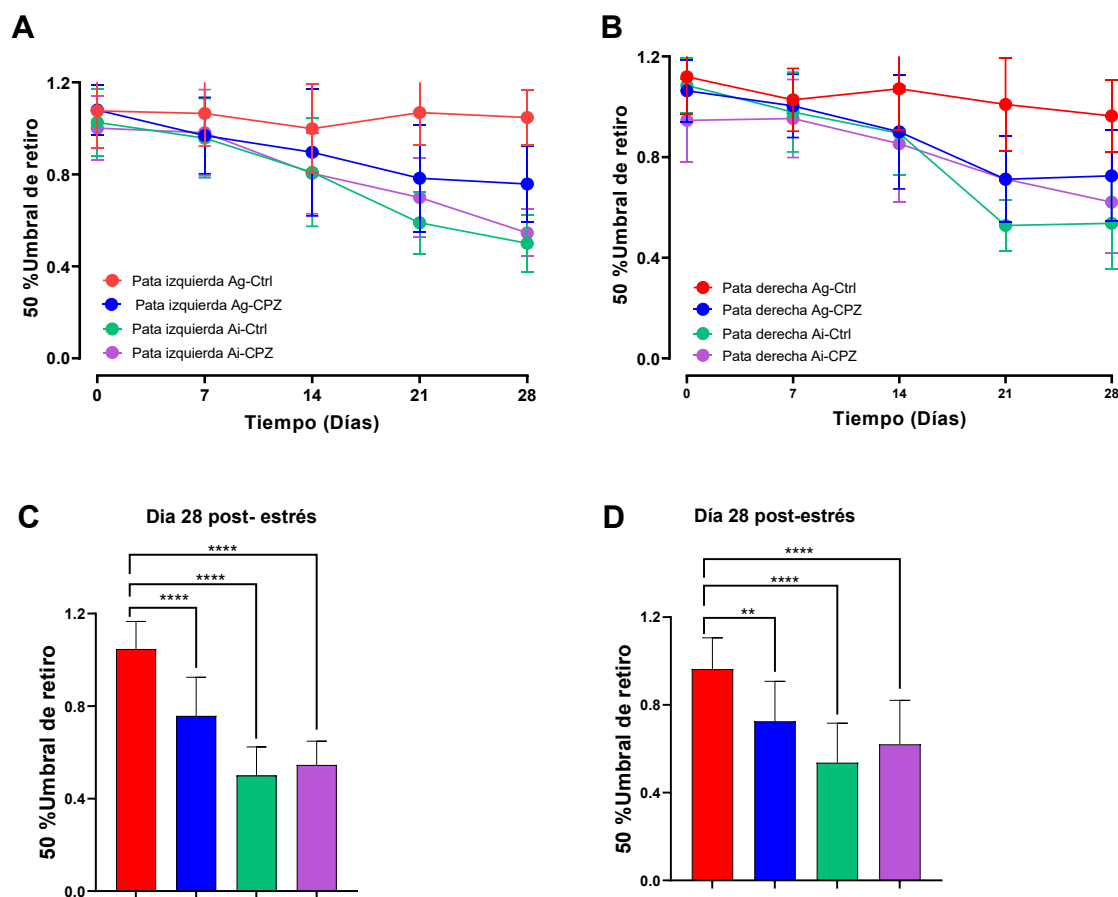


Figura 10. Desarrollo de hipersensibilidad al dolor inducida por estrés crónico. A y B: cursos temporales de la hipersensibilidad al dolor en la pata izquierda y en la pata derecha, respectivamente; C y D: umbral de retiro del 50% después de 28 días de exposición al estresor. **Note que el aislamiento y el aislamiento más cuprizona reducen significativamente el umbral de retiro en ambas extremidades.** Cada punto o barra representa Media $\pm$ EE, (n=12). **** $P \leq 0.0001$ por ANOVA de una vía seguida de la prueba de Dunnett.

Como se muestra en la gráfica anterior, los grupos sometidos a aislamiento no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre sí. En los animales agrupados se observaron diferencias significativas entre los grupos evaluados; los cambios fueron evidentes durante la tercera y la cuarta semana del experimento (Fig. 11).

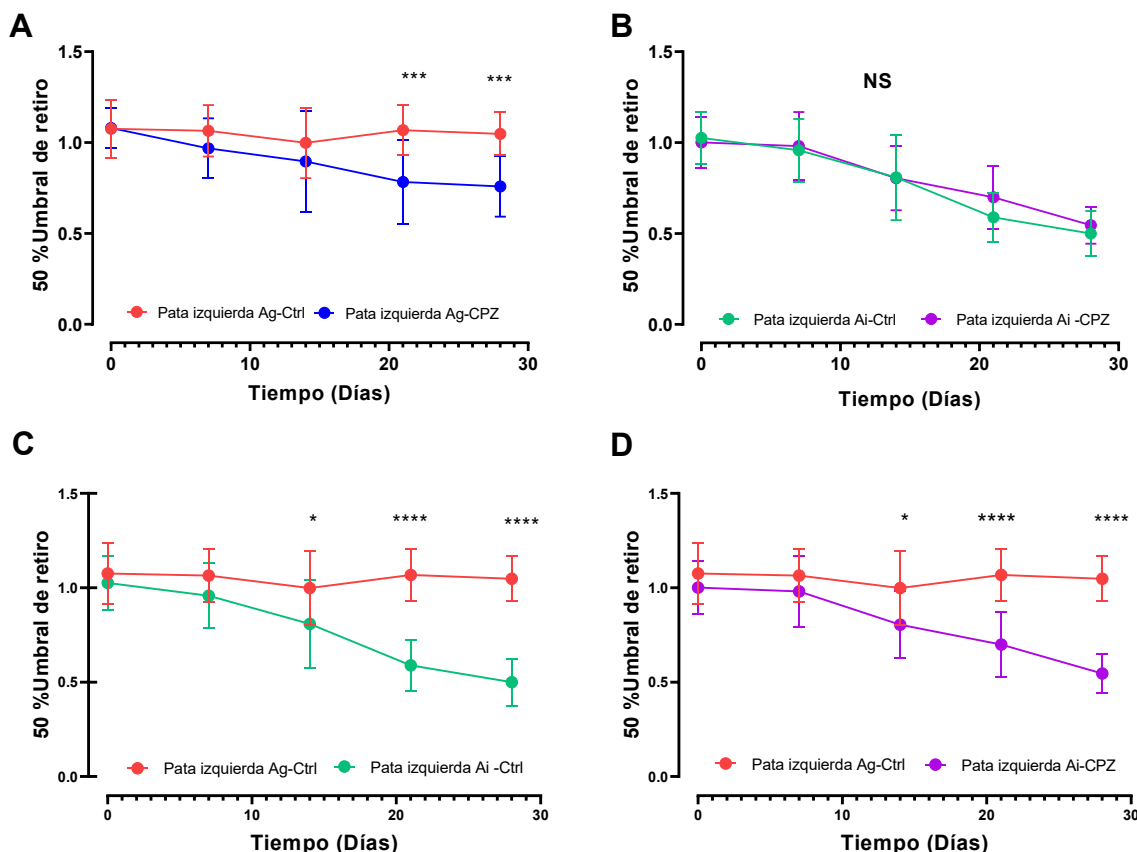


Figura 11. Efecto del aislamiento social y de la cuprizona a lo largo del periodo de prueba. (A). la gráfica representa el curso temporal del grupo Ag-Ctrl y el Ag- Cpz en la semana 3 y 4 fue donde hubo más diferencias significativas con una $***p \leq 0.0007$ y $***p \leq 0.0006$ (B). se presenta al grupo Ai- Ctrl y Ai-Cpz, NS $p \leq 0.05$ (C). se representa al Ag- Ctrl y Ai-ctrl, * $p \leq 0.022$ en la segunda semana $****p \leq 0.0001$, tercera semana $****p \leq 0.0001$ y cuarta semana. Como puede notarse, desde la semana 2 hubo diferencias significativas; y, por último, en el inciso (D). Se representan el Ag- Ctrl y el Ai- Cpz. Con una * $p \leq 0.0145$ en la segunda semana, $****p \leq 0.0001$, tercera semana $****p \leq 0.0001$ y cuarta semana. Cada punto representa la media $\pm$ EE; ANOVA de dos vías; post hoc de Bonferroni; $p \leq 0.050$.

6.6. Área bajo la curva de Filamentos de von Frey

En la figura se muestra el análisis del área bajo la curva (ABC) de la respuesta mecánica en los distintos grupos experimentales. El análisis de varianza de una vía (ANOVA) reveló diferencias significativas entre los grupos ($p < 0.050$). La prueba post hoc de Tukey indicó que el grupo Ag-CPZ presentó un área bajo la curva significativamente menor que el grupo Ag-Ctrl, lo que sugiere una hipersensibilidad mecánica inducida por la cuprizona, probablemente debido a la desmielinización. Resultados similares se observaron en el grupo Ai-Ctrl, lo que indica que el aislamiento social también promueve la respuesta mecánica

frente al control. Estos resultados indican que tanto el tratamiento con Cuprizona como el aislamiento social provocaron una disminución significativa del área bajo la curva, lo que refleja una mayor hipersensibilidad mecánica en comparación con los grupos de control. No se observaron diferencias significativas entre los grupos Ag-CPZ y Ai-Ctrl, ni entre Ai-CPZ y Ai-Ctrl (Fig.12).

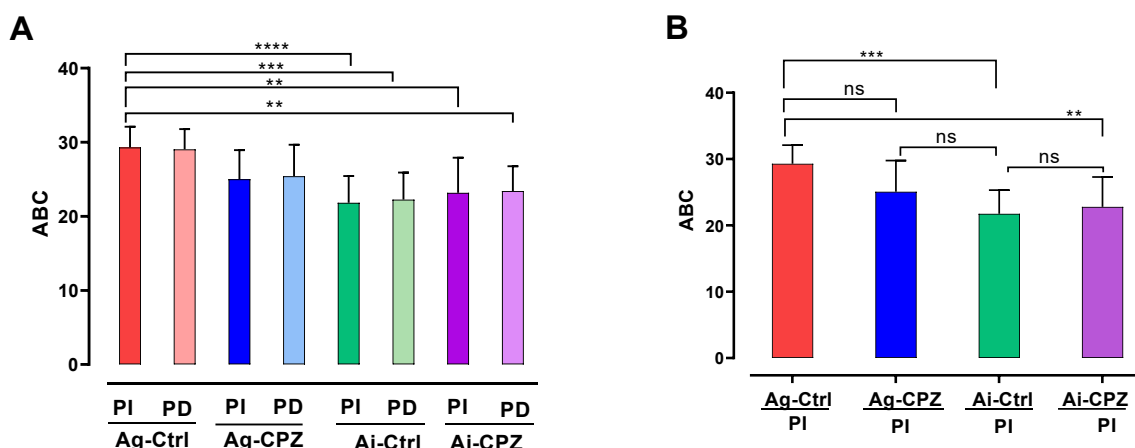


Figura 12. Área bajo la curva de ambas patas (izquierda y derecha) y de una sola pata. (izquierda). (A) En la gráfica se representa el área bajo la curva (ABC) de la respuesta mecánica en ambas patas (izquierda PI y pata derecha PD), donde se observaron diferencias estadísticamente significativas: Ag-Ctrl IL vs Ai-Ctrl IL **** $p \leq 0.0001$; Ag-Ctrl IL vs Ai-Ctrl CL *** $p \leq 0.0003$; Ag-Ctrl IL vs Ai-Cpz IL ** $p \leq 0.0025$; y Ag-Ctrl vs Ai-Cpz CL ** $p \leq 0.0044$. (B) en esta gráfica se muestra solo el área bajo la curva de la pata izquierda donde las diferencias estadísticas fueron las siguientes: Ag-Ctrl vs Ag-Cpz ns, Ag-Ctrl vs Ai-Ctrl *** $p \leq 0.0002$, Ag-Ctrl vs Ai-Cpz ** $p \leq 0.0012$, Ag-Cpz vs Ai-Ctrl ns $p \leq 0.1847$, Ag-Cpz vs Ai-Cpz $p \leq 0.4948$ y Ai-Ctrl vs Ai-Cpz $p \leq 0.9204$; cada barra representa la media $\pm$ EE, un ANOVA de una vía seguido de la prueba post hoc de Tukey.

7. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron las conductas de tipo ansioso mediante las pruebas de campo abierto y de laberinto elevado en cruz, con el objetivo de determinar el efecto de la combinación del aislamiento social y la exposición a cuprizona sobre la conducta exploratoria y ansiosa en ratones, así como sobre la hipersensibilidad al dolor. La ansiedad, como trastorno, es compleja tanto a nivel cerebral como conductual. Cabe mencionar que la ansiedad es una respuesta difusa, ya que los síntomas del miedo y del estrés comparten variantes; aunque, muchas veces, lo que la caracteriza es que las personas que la padecen experimentan momentos de intranquilidad constante que afectan la vida diaria del individuo [100]. Además, existen numerosos centros nerviosos que participan en la respuesta ante la ansiedad para su producción y modulación; entre las regiones cerebrales implicadas tenemos, en primera instancia, al sistema límbico, el septo lateral, localizado en la parte medial de los hemisferios cerebrales, la amígdala, el hipocampo, que está involucrado en la memoria, el hipotálamo, el núcleo del rafe dorsal y el locus coeruleus [101]. Siendo estas partes tan fundamentales en los trastornos de ansiedad, en nuestro modelo observamos que los grupos sometidos a aislamiento social fueron los que presentaron la mayor ansiedad, como ya se ha reportado en la literatura [102, 103]. Sin embargo, pudimos corroborar que también fue así en nuestro modelo. Por lo tanto, sugerimos que estas partes biológicas del sistema nervioso central pudieron formar parte de lo observado en nuestros grupos experimentales, no solo en el de aislamiento social, sino también en los que se les administró cuprizona, siendo el grupo combinado el que mostró los mayores cambios conductuales. Ya que en campo abierto mostró una mayor actividad exploratoria en parámetros como el tiempo de movimiento, el movimiento en la periferia y las escaladas.

Así que, teniendo en cuenta los resultados que nos arroja el estudio, proponemos que el modelo de aislamiento social más la cuprizona sí es un modelo que considerar, ya que en un futuro podría permitirnos estudiar bases neurológicas, marcadores inflamatorios como IL-1, IL-6 y TNF- α , entre otros, así como los neurotransmisores que podrían verse afectados por la cuprizona [83]. Por otro lado, el aislamiento social nos permitirá abordar estos procesos a nivel fisiológico y neurobiológico para interpretarlos en la conducta. Además, es importante destacar que actualmente se está estudiando cómo la cuprizona provoca conductas de tipo

ansioso; hasta el momento, la literatura que nos brinde más información al respecto es escasa. Sin embargo, este modelo combinado podría ayudarnos a saber más y a entender cómo se relacionan con todo nuestro sistema. Por lo tanto, proponemos que resulta una ventaja utilizar modelos combinados, ya que podrían generar evidencia que aporte al conocimiento de las bases neurobiológicas y, de este modo, generar variantes ya establecidas de los modelos de cuprizona y de aislamiento social, de tal modo que se le permita proponer este modelo combinado como variante de los modelos de estrés crónico (aislamiento social) o de esclerosis múltiple (cuprizona). En el caso del modelo para esclerosis múltiple, podría ser una versión mejorada, ya que, debido al cuadro clínico de las personas con este tipo de padecimientos, eventualmente comienzan a presentar indicios de ansiedad y depresión, siendo estos los trastornos más comunes en estos casos [104]. Además, la ansiedad es uno de los factores que inciden de manera considerable en el empeoramiento de la CVRS (Calidad de vida relacionada con la salud) en pacientes con EM [105]. Los trastornos de ansiedad están presentes entre el 36 % y el 54 % de la población con EM, y un 30 % presenta síntomas compatibles con ansiedad generalizada [106].

Aunado a lo anterior, se observó que en el modelo combinado hubo una mayor hipersensibilidad al dolor, por lo que sería interesante extrapolarlo a lo observado en la clínica. Por lo tanto, nuestro modelo intenta imitar lo observado en los humanos.

7.1 Efecto del aislamiento social y cuprizona en campo abierto

En la prueba de campo abierto, los resultados mostraron que el grupo aislado control presentó una diferencia significativa en la distancia recorrida en comparación con el grupo control, lo que sugiere que el aislamiento social por sí solo fue suficiente para inducir alteraciones en la actividad locomotora durante la exploración. Esto replica lo ya reportado en estudios previos, [107, 108]. Teniendo en cuenta que el campo abierto evalúa ansiedad y locomoción, los ratones deberían pasar más tiempo y moverse más en la periferia que en el centro; sin embargo, nuestros resultados mostraron que prefirieron moverse más en la periferia, pero no necesariamente pasar más tiempo en dicha zona. Por otro lado, pasaron menos tiempo en el centro y tuvieron menor movilidad en esa zona. Podemos sugerir que el hecho de que hayan preferido pasar más tiempo en la periferia refleja un comportamiento ansioso, asociado a

circuitos límbicos, en particular a la amígdala y al hipocampo, lo que provoca una menor modulación inhibitoria de la corteza prefrontal.

En contraste, los grupos Ag-CPZ y Ai-CPZ no mostraron diferencias significativas con respecto a los grupos Ai-Ctrl y Ai-CPZ y al control, pero se observó una tendencia al aumento en la distancia recorrida; esto podría interpretarse como una hiperactividad leve o mayor ante al entorno novedoso, sin alcanzar la significancia estadística. Este patrón podría reflejar un efecto compensatorio o una fase conductual distinta durante la desmielinización, ya que algunos estudios han reportado tanto hipoactividad como hiperactividad según el tiempo de exposición a la cuprizona [109]. Ya que se ha demostrado que estos cambios conductuales se acompañan de una disminución de la proteína básica de la mielina (MBP), un marcador ampliamente utilizado para evaluar la integridad de la mielina, lo cual sugiere que la progresión de la pérdida mielínica podría modular las respuestas conductuales observadas [109]. En concordancia con ello, los cambios observados en nuestros resultados podrían estar relacionados con marcadores de activación neuronal como c-Fos, que se sugiere que induce una activación sostenida de circuitos límbicos, lo que podría explicar la reducción en la exploración del centro del campo abierto, un entorno percibido como aversivo por los animales ansiosos. Aunque la MBP es un marcador estructural de la integridad mielínica y c-Fos representa un marcador de activación neuronal inmediata, la desmielinización inducida por cuprizona podría generar un desequilibrio funcional en los circuitos neuronales que se manifieste como cambios en la expresión de c-Fos. De este modo, la pérdida progresiva de mielina podría estar asociada indirectamente a alteraciones en la activación neuronal regional [110]. Adicionalmente, la activación del eje HPA se evidencia por el aumento de la CRF. Lo cual puede contribuir a un estado de alerta persistente que favorece la aparición de conductas de tipo ansioso. Cabe recordar que la exposición crónica a factores estresantes conduce a una activación sostenida de este eje, lo que incrementa la respuesta ansiosa [111]. En este sentido, los resultados observados en campo abierto, donde la conducta predominante fue la tigmotaxis [112], son consistentes con este estado emocional, ya que esta conducta refleja la evitación del área central y la preferencia por las zonas periféricas, consideradas más seguras, lo cual es una característica típica de animales con mayor nivel de ansiedad. Respecto al tiempo en el centro y en la periferia del campo abierto, no se encontraron diferencias

significativas entre los grupos, lo que indica que, bajo las condiciones de este estudio, ni la cuprizona ni el aislamiento social modificaron de manera evidente los indicadores descritos en la literatura sobre ansiedad en esta prueba [88]. Sin embargo, durante el tiempo de movimiento en la periferia, particularmente en los grupos Ai-Ctrl y Ai-CPZ, se observó un aumento de dicha variable respecto al control.

7.2 Conductas tipo ansiedad y evitación en laberinto elevado en cruz

En esta prueba, sugerimos que la ausencia de cambios en el EPM también podría deberse a que esta prueba evalúa la ansiedad ante espacios abiertos y alturas, mientras que el campo abierto mide la ansiedad basal y exploratoria. [113]. En conjunto, los resultados sugieren que el aislamiento social afecta principalmente la conducta locomotora y exploratoria, mientras que la cuprizona, por sí sola o combinada con el aislamiento, no provocó alteraciones conductuales marcadas en las condiciones experimentales de este trabajo [114]. Estudios recientes sugieren que los resultados en el LEC y en el campo abierto no siempre son congruentes, incluso en el mismo grupo de animales, debido a que cada prueba evalúa distintos aspectos de la ansiedad y la motivación exploratoria [115]. Por ejemplo, en análisis comparativos entre estas pruebas se observa que las variables medidas pueden no estar correlacionadas y arrojar resultados distintos; en este caso, no observamos diferencias significativas en ningún parámetro evaluado. Por otro lado, la esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa desmielinizante y crónica, más común en adultos jóvenes, principalmente en mujeres [116]. Estos datos aportan información valiosa, ya que, si retrocedemos un poco en nuestro modelo, se realizó en ratones hembra; sin embargo, no se ha demostrado en el modelo de cuprizona que las hembras sean las más afectadas. Se ha observado que, en algunas pruebas conductuales o de memoria, las hembras se ven más afectadas debido a una mayor desmielinización [61].

La EM está relacionada con factores de comorbilidad tales como la fibromialgia (síndrome altamente complejo que causa dolor de manera crónica y generalizada) [117]. Con esto podemos hacer énfasis en que la hipersensibilidad observada en nuestros resultados se debió a estas razones, ya que las hembras estaban desmielinizadas y presentaban hipersensibilidad mecánica desde la semana 2. Finalmente, es importante considerar que las diferencias de sensibilidad entre las pruebas, así como la duración del aislamiento y el periodo de

administración de cuprizona, pueden influir en la expresión de las conductas tipo ansiedad [115].

7.3 Hipersensibilidad al dolor en la prueba de filamentos de von Frey

En la prueba de filamentos de von Frey, la sensibilidad mecánica se evaluó mediante un método (Up-and-Down) ampliamente utilizado para cuantificar la hipersensibilidad al dolor (alodinia mecánica) en modelos de estrés y de desmielinización. Nuestros datos mostraron que los grupos con diferencias significativas más marcadas fueron Ai-Ctrl y Ai-CPZ respecto al Ag-Ctrl en las semanas 3 y 4. Podemos agregar que la exposición crónica a eventos estresantes puede desencadenar o prolongar trastornos como la ansiedad, ya que hemos visto a lo largo de este documento que dicha exposición redujo el umbral del dolor en los roedores.

La prueba de von Frey permite detectar de forma sensible los cambios en el umbral mecánico de respuesta y ha demostrado ser una herramienta confiable para estudiar la integración sensorial anómala en modelos animales de dolor neuropático, estrés crónico y desmielinización [98]. Otros estudios han reportado que la fase crítica de desmielinización inducida por cuprizona ocurre entre las semanas 3 y 5 [84]. Por lo que nuestros datos mostraron una disminución progresiva del umbral mecánico a partir de la semana 3, lo cual concuerda con el autor anterior, además de que la desmielinización aumenta la susceptibilidad a estímulos nociceptivos. Por lo tanto, en nuestros resultados también notamos que al aislamiento social provocó alteraciones en los umbrales en los grupos con la administración de cuprizona, y sugerimos que, en esta prueba, la combinación del aislamiento con cuprizona sí se vio incrementada en los grupos Ag-CPZ y Ai-CPZ con respecto al control.

7.4 La cepa y el sexo como variables que intervienen en el estrés crónico

Nuestros resultados indican que la respuesta conductual al estrés no es uniforme y depende de variables como el sexo y la cepa de los animales. En particular, observamos que las hembras del experimento presentaron una mayor actividad locomotora en la prueba de campo abierto, mientras que en el laberinto elevado en cruz mostraron una menor exploración de los brazos abiertos, caracterizada por un mayor número de entradas y un mayor tiempo de permanencia en los brazos cerrados.

Este comportamiento ha sido reportado previamente en modelos de estrés temprano. Por ejemplo, Bondar NP, *et al.*, 2018, demostraron que la exposición al estrés postnatal, mediante separación materna, en ratones C57BL/6 genera respuestas conductuales dependientes del sexo [118]. En su estudio, las hembras mostraron una mayor actividad locomotora tanto en el laberinto elevado en cruz como en la prueba de campo abierto que los machos, lo que podría explicar parcialmente nuestros hallazgos. La cepa C57BL/6 se caracteriza por presentar patrones conductuales relativamente consistentes entre estudios, a diferencia de cepas exogámicas como CD1, que muestran mayor variabilidad. Es importante señalar que los eventos estresantes constituyen un factor relevante en la etiología de diversas enfermedades, como la ansiedad y la depresión (mencionadas previamente). Asimismo, existe una marcada diferencia en la vulnerabilidad entre los sexos, ya que las respuestas fisiológicas y conductuales al estrés dependen en gran medida del sexo, y las condiciones estresantes no siempre producen los mismos efectos en machos y hembras [119]. No obstante, un elemento común es que la exposición a estrés crónico tiende a inducir un aumento en la actividad locomotora y cambios en la exploración de áreas abiertas, independientemente de la cepa y si algo tienen en común es que, cuando se le somete a estrés crónico, se comportan de manera similar en las pruebas realizadas: mayor número de entradas a brazos abiertos, mayor actividad locomotora; lo mismo en campo abierto: mayor tiempo en las periferias; y difieren según el sexo.

En contraste con otros estudios en los que se utilizaron hembras C57BL/6 de 8-12 semanas de edad y se les administró cuprizona al 0.3% durante 6 semanas, se observó una desmielinización significativa del cuerpo calloso en ambos sexos. En este trabajo demostraron que la cuprizona provocó sensibilidad mecánica, sin diferencias según el sexo. Adicionalmente, encontraron una disminución de la motricidad en machos y hembras en la prueba de secuencia de habilidades motoras. Además, las hembras mostraron una mayor sensibilidad mecánica entre los días 14 y 35 [88]. La esclerosis múltiple es más frecuente en mujeres que en hombres en una proporción de 2 a 3. La discrepancia de resultados respecto de los nuestros podría asociarse al modelo y al momento en que se administró la CPZ. Nuestros datos mostraron que durante las 4 semanas de alimentación con cuprizona al 0.5%, las hembras CD1 presentaron hipersensibilidad, con mayor notoriedad desde la segunda semana y un mayor aumento desde la semana 3. Esta concordancia nos indica que el modelo

de desmielinización comienza en la semana 2, es más notorio en la semana 3 y progresa con el paso del tiempo mientras se mantenga la administración de CPZ.

Otra de las cosas que podemos agregar es que CD1 es una cepa exogámica, es decir, que tiene variabilidad genética en cuanto a sus ascendientes y descendientes, en comparación con C57, que es una cepa endogámica, con la misma carga genética [120]. Se ha demostrado que la cepa C57 presenta un fenotipo más ansioso y vulnerable al estrés durante la adolescencia, que se agrava en la edad adulta, mientras que CD1 muestra un estado socioemocional más resiliente tanto en la adolescencia como en la edad adulta. En concordancia con nuestros datos en las pruebas de campo abierto y laberinto elevado en cruz, podemos confirmar que, el hecho de no haber diferencias estadísticas en todos los parámetros evaluados en campo abierto, pero principalmente en laberinto elevado en cruz, pudo deberse a la cepa utilizada ya que como se menciona anteriormente, la cepa CD1 suele presentar un comportamiento más social, más adaptativo a los cambios que la cepa C57 [120].

Se sabe que uno de los factores que afectan el componente cerebral de un individuo al ser aislado durante la adolescencia o incluso más joven, puede repercutir en su vida adulta. Un estudio realizado por Chang y colaboradores aplicó pruebas de interacción social y exploración de objetos en ratones C57, así como técnicas químico genéticas para modificar la actividad cerebral. Encontraron que uno de los componentes principales para los cambios de comportamiento social, son las neuronas de oxitocina en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN), ya que cuando los animales están agrupados (sociales), aumenta la señalización; mientras que, cuando están aislados, los ratones comienzan a tener deficiencias en esta conducta [80]. Cómo podemos ver, los ratones CD1 son susceptibles a muchos factores, por lo que es una cepa muy variable, que, como se mencionó previamente, debido a la exogamia que exhiben, podría asemejar más a lo que ocurre en una población humana, las cuales en su gran mayoría son exogámicas. En nuestros hallazgos, observamos que en campo abierto los ratones prefirieron la periferia más que el centro, lo que indica que presentaban cierto grado de estrés. En cuanto al control, esta conducta podría atribuirse al fondo genético de la cepa, que, como ya se mencionó, es exogámica. Aunado a lo anterior, ya se han documentado diferencias conductuales entre cepas, como la actividad locomotriz, la sociabilidad, el aprendizaje y la memoria, la motivación, la impulsividad y la flexibilidad

cognitiva [121, 122, 123]. Una posible explicación biológica podría deberse a diferencias entre cepas en los niveles de oxitocina reducidos, que podrían asociarse con una menor exploración de las zonas abiertas y elevadas en la prueba de laberinto elevado en cruz, dado que esta neurohormona ejerce un efecto modulador sobre la ansiedad y la respuesta al estrés. La disminución de su acción ansiolítica puede favorecer conductas de evitación ante estímulos percibidos como aversivos, lo que se traduce en una menor permanencia y un menor número de entradas a los brazos abiertos [124]. Sin embargo, lo anterior tendría que demostrarse. Otra variable que considerar es la diferencia en la abundancia y la expresión de las proteínas de mielina entre las cepas CD1 y C57, siendo más abundantes en la CD1 y, a su vez, menos susceptibles a la cuprizona [125]. Por lo tanto, el estudio de las conductas en ratones CD1 en el modelo de cuprizona aún es en su mayoría desconocido. En resumen, al ser la cepa CD1 exogámica, constituye un buen modelo para evaluaciones toxicológicas en la búsqueda de nuevos fármacos. En eso radica la aplicación y caracterización de modelos de estrés/ansiedad en esta cepa, de modo que nos permitan entender lo que ocurre en una población humana.

8.CONCLUSIÓN

El aislamiento social incrementa el movimiento, el número de escaladas, la actividad locomotora y la exploración en la periferia durante la prueba en campo abierto. El aislamiento y la CPZ al 0.5% influyen en la actividad locomotora: aumentando el tiempo durante el cual los animales permanecen en movimiento. Asimismo, la administración de CPZ 0.5%, en el alimento, el aislamiento social, así como la combinación de ambas condiciones experimentales, incrementaron la hipersensibilidad al dolor. Además, el aislamiento, por sí solo, provoca hipersensibilidad. La combinación del aislamiento y la cuprizona favoreció el desarrollo de conductas de ansiedad tanto en la prueba de filamentos como en el campo abierto.

9. PERSPECTIVAS

Este trabajo de investigación aporta nuevas evidencias sobre la participación de la cuprizona en un modelo de aislamiento social en ratones hembra. Adicionalmente, nuestros resultados permiten proponer una serie de experimentos subsecuentes para contribuir al desarrollo de nuevo conocimiento y explorar más a fondo los mecanismos posibles involucrados en la generación de ansiedad por la alimentación de cuprizona y en la hipersensibilidad al dolor.

Algunos de los experimentos que proponemos podrían llevarse a cabo:

- Realizar inmunohistoquímica para evaluar la integridad del tejido cerebral en el contexto de la gliosis reactiva (GFAP e Iba1), la desmielinización (MBP, MAG y CNPasa) y la activación neuronal (c-Fos).
- Realizar ensayos de umbral del dolor en ratones macho.
- Incrementar el tiempo de exposición a los estresores para determinar si estos favorecen el desarrollo de la alodinia.

10. REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2021). Encuesta Nacional de Bienestar Autorreportado (ENBIARE 2021). Datos sobre ansiedad en población adulta.
2. Briones Velásquez, M. L. (2019). El estrés.
3. Vindel, A. C., Wood, C. M., Dongil, E., & Latorre, J. M. (2011). El trastorno de pánico.
4. Ávila, J. J. R. c.-c. (2014). El estrés un problema de salud del mundo actual. 2, 117.
5. Calzada Reyes, A., Oliveros Delgado, Y. C., & Acosta Imas, Y. (2012). Trastorno por estrés agudo: Presentación de un caso. Cuadernos de Medicina Forense, 18(1), 27-31.
6. De Luca, P., Sánchez, M., Olan, G. P., & Salas, L. L. J. R. m. d. i. b. (2004). Medición integral del estrés crónico. 25(1), 60-66.
7. Duval, F., González, F., & Rabia, H. (2010). Neurobiología del estrés. Revista chilena de neuro-psiquiatría, 48(4), 307-318.
8. Calzada Reyes, A., Oliveros Delgado, YC, & Acosta Imas, Y. (2012). Trastorno por estrés agudo: Presentación de un caso. Cuadernos de Medicina Forense, 18 (1), 27-31.
9. Rodríguez-Palma, E. J., Velazquez-Lagunas, I., Salinas-Abarca, A. B., Vidal-Cantú, G. C., Escoto-Rosales, M. J., Castañeda-Corral, G., ... & Granados-Soto, V. (2023). Spinal alarmin HMGB1 and the activation of TLR4 lead to chronic stress-induced nociceptive hypersensitivity in rodents. European Journal of Pharmacology, 952, 175804.
10. Escobedo, J. C. (2020). Estrés y enfermedad mental: la otra epidemia. Revista Médica de la Universidad Veracruzana, 19(2), 15-20.
11. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. BMB Rep. 2015 Apr;48(4):209-16.

12. Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature reviews neuroscience*, 10(6), 434-445.
13. Velázquez-Paniagua, M., Gómez-Chavarrín, B. M., & Sampieri-Cabrera, R. (2025). Influencia del mindfulness en la regulación del estrés crónico para un desarrollo integral del ser humano. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 68(1), 8-19.
14. Moscoso, M. (2010). El estrés crónico y la Terapia Cognitiva Centrada en Mindfulness: Una nueva dimensión en psiconeuroinmunología. *Persona Revista de la Facultad de Psicología*.
15. Shin, L. M., & Liberzon, I. (2011). The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Focus*, 9(3), 311-334.
16. Méndez-Bértolo, C., Moratti, S., Toledano, R., Lopez-Sosa, F., Martínez-Alvarez, R., Mah, Y. H., ... & Strange, B. A. (2016). A fast pathway for fear in human amygdala. *Nature neuroscience*, 19(8), 1041-1049.
17. Tovote, P., Fadok, J. P., & Lüthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), 317-331.
18. LeDoux, J., & Daw, N. D. (2018). Surviving threats: neural circuit and computational implications of a new taxonomy of defensive behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(5), 269-282.
19. Kenwood, MM, Kalin, NH y Barbas, H. (2022). La corteza prefrontal, la ansiedad patológica y los trastornos de ansiedad. *Neuropsychopharmacology* , 47 (1), 260-275.
20. Robinson, O. J., Pike, A. C., Cornwell, B., & Grillon, C. (2019). The translational neural circuitry of anxiety. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(12), 1353-1360.
21. Akiki, T. J., Jubeir, J., Bertrand, C., Tozzi, L., & Williams, L. M. (2025). Neural circuit basis of pathological anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*, 26(1), 5-22.

22. Rodríguez-Palma, E. J., Velazquez-Lagunas, I., Salinas-Abarca, A. B., Vidal-Cantú, G. C., Escoto-Rosales, M. J., Castañeda-Corral, G., ... & Granados-Soto, V. (2023). Spinal alarmin HMGB1 and the activation of TLR4 lead to chronic stress-induced nociceptive hypersensitivity in rodents. *European Journal of Pharmacology*, 952, 175804.
23. Yaribeygi, H., Panahi, Y., Sahraei, H., Johnston, TP, & Sahebkar, A. (2017). El impacto del estrés en la función corporal: una revisión. *Revista EXCLI*, 16, 1057.
24. Zavala, J. Z. (2008). Estrés y burnout docente: conceptos, causas y efectos. *Educación*, 17(32), 67-86.
25. Nesse, RM (1994). Miedo y aptitud: Un análisis evolutivo de los trastornos de ansiedad. *Etología y sociobiología*, 15 (5-6), 247-261.
26. Barlow, DH (2003). Ansiedad y sus trastornos: Naturaleza y tratamiento de la ansiedad y el pánico. *Psicoterapia y psicosomática*, 72 (5), 291.
27. Barlow, DH, Raffa, SD y Cohen, EM (2002). Tratamientos psicosociales para trastornos de pánico, fobias y trastorno de ansiedad generalizada. Una guía de tratamientos que funcionan, 2 , 301-336.
28. Sanz, M. (2001). Características clínicas de los trastornos de ansiedad. *Revista pediatría de atención primaria*, 3(10), 61-71.
29. Delgado, E. C., De la Cera, D. X., Lara, M. F., & Arias, R. M. (2021). Generalidades sobre el trastorno de ansiedad. *Revista Cúpula*, 35(1), 23-36.
30. Tayeh, P., Agámez, P., & Chaskel, R. (2016). Trastornos de ansiedad en la infancia y la adolescencia. *Precop SCP*, 15(1), 6-18.
31. Arias Molina, Y., Herrero Solano, Y., Cabrera Hernández, Y., Guyat, D. C., & Mederos, Y. G. (2020). Manifestaciones psicológicas frente a la situación epidemiológica causada por la COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19.
32. Gordon, S. F. (2020). El COVID-19 y la salud mental: ¿cuáles son las consecuencias? *Psicología Iberoamericana*, 28(1).
33. Jiménez, J. P., Acuña, J., & Botto, A. (Eds.). (2024). *Salud mental y psiquiatría en la práctica de Atención Primaria*. CANOPUS EDITORIAL DIGITAL SA.

34. Domínguez, J. A. D., Duque, V. E., & Tejera, E. T. (2024). Epidemiología de la ansiedad y su contexto en atención primaria. *Atención Primaria Práctica*, 6(2), 100194.
35. Muñoz, M. O. M., & Victoriano, M. I. (2024). Ensayo sobre trastorno de la ansiedad. *XIKUA Boletín Científico de la Escuela Superior de Tlahuelilpan*, 12(23), 80-85.
36. Vindel, A. C., Wood, C. M., Dongil, E., & Latorre, J. M. (2011). El trastorno de pánico.
37. Velasco, C. B. (2007). Tratamientos eficaces para el trastorno de ansiedad social. *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, 1(2), 127-138.
38. Cruz, M., & Gonzáles, J. (2017). Trastorno de ansiedad. *Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria*.
39. De la Cruz Gil, R. (2021). Tratamiento de un caso de trastorno de ansiedad generalizada con terapia breve estratégica. *Revista Científica Retos de la Ciencia*, 5(11), 77-85.
40. Fernández, I., Beristain, C. M., & Páez, D. (1999). Emociones y conductas colectivas en catástrofes: ansiedad y rumor, miedo y conductas de pánico. *La anticipación de la sociedad. Psicología social en los movimientos sociales*, 1-58.
41. Muñoz-Pisco, I., & Vargas-Rodríguez, P. (2022). Conductas alimentarias asociadas a niveles de ansiedad durante el embarazo. *Revista Salud Amazonica y Bienestar*, 1(1), e308-e308.
42. Torres Camacho, V., & Chávez Mamani, A. A. (2013). Ansiedad. *Revista de Actualización Clínica Investiga*, 35, 1788.
43. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th edn Arlington. VA: American Psychiatric Publishing, 10.
44. Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., ... & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982.

45. Nieto, R., Serrat, M., & Luciano, J. V. (2023). Definición del dolor. *Psicosomàtica y Psiquiatria*, (26).
46. Cortes Sánchez, M., Eguibar Cuenca, J. & Mora Bolaños, A. (2020). Estrés y dolor. <https://hdl.handle.net/20.500.12371/17886>
47. Sepulveda, J. D. (1994). Definiciones y clasificaciones del dolor. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, 23(3).
48. . Feizerfan, A., & Sheh, G. (2015). Transición del dolor agudo al crónico. *Educación Continua en Anestesia, Cuidados Críticos y Dolor*, 15 (2), 98-102.
49. Breivik, H., Borchgrevink, PC, Allen, SM, Rosseland, LA, Romundstad, L., Breivik Hals, EK, ... y Stubhaug, A. (2008). Valoración del dolor. *Revista británica de anestesia*, 101 (1), 17-24.
50. Hawker, GA, Mian, S., Kendzerska, T., & French, M. (2011). Medidas del dolor en adultos: escala analógica visual del dolor (VAS) para el dolor, escala numérica de calificación del dolor (NRS) para el dolor, cuestionario de dolor de McGill (MPQ), cuestionario de dolor de McGill de formato corto (SF-MPQ), escala de grado de dolor crónico (CPGS), escala de dolor corporal de formato corto-36 (SF-36 BPS) y medida del dolor intermitente y constante de la osteoartritis (ICOAP). *Arthritis care & research* , 63 (S11), S240-S252.
51. Ávila-Suárez, F. E., Garzón-García, P. A., & Sánchez-Vera, M. A. (2022). Eficacia de la fisioterapia sobre la ansiedad y depresión en pacientes con dolor crónico: una revisión sistemática. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 29(3), 157-168.
52. Leal-Costa, C., Alonso-Gascon, M. R., & Rodríguez-Marín, J. (2017). Quality of Life, Negative Emotions, Self-Efficacy and Quality of Sleep in Patients with Chronic Pain: Effects of a Program of Psychological Intervention. *Universitas Psychologica*, 16(3), 255-263.
53. Gómez, G. E. (2007). Neurofisiología de la ansiedad, versus la angustia como afecto que se siente en el cuerpo. *Informes Psicológicos*, 9, 101-119.
54. Shin, LM, & Liberzon, I. (2010). El neurocircuito del miedo, el estrés y los trastornos de ansiedad. *Neuropsychopharmacology* , 35 (1), 169-191.

55. Rodríguez-Landa, J. F., & Contreras, C. M. (1998). Algunos datos recientes sobre la fisiopatología de los trastornos por ansiedad. *Rev Biomed*, 9(3), 181-191.
56. Domanico MJ, Stevens S, Wainston I, Khoo E, McCall C, Swack BD, Sachs BD. Sub-chronic stress exerts partially distinct behavioral and epigenetic effects in male and female mice. *Front Behav Neurosci*. 2025 Sep 17;19:1649660.
57. Anisman, H., & Matheson, K. (2005). Stress, depression, and anhedonia: caveats concerning animal models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 525-546.
58. Contreras, C. M., Rodríguez-Landa, J. F., Gutiérrez-García, A. G., Bernal-Morales, B., & Saavedra, M. (2003). Estudio experimental de la ansiedad y la depresión. *Ciencia*, 54(2), 29-39.
59. Herman, JP, McKlveen, JM, Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., ... & Myers, B. (2016). Regulación de la respuesta al estrés hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. *Fisiología integral*, 6 (2), 603-621.
60. McEwen, BS, & Morrison, JH (2013). El cerebro bajo estrés: vulnerabilidad y plasticidad de la corteza prefrontal a lo largo de la vida. *Neuron*, 79 (1), 16-29.
61. Zhao, H., Zhou, M., Liu, Y., Jiang, J., & Wang, Y. (2023). Avances recientes en trastornos de ansiedad: Enfoque en modelos animales y mecanismos patológicos. *Modelos animales y medicina experimental*, 6 (6), 559-572.
62. Marrero, RR y Del Rivero, EDPF (2019). Trastornos de ansiedad. *Medicina-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12 (84), 4911-4917.
63. Capafons, A. (2001). Tratamientos psicológicos eficaces para la ansiedad generalizada. *Psicothema*, 13(3), 442-446.
64. Antonio, C. M. Á. Torres Camacho Vanesa1. (2013). *Revista de Actualización Clínica Volumen 35*.
65. Tejada, A. R., & Tejera, M. E. T. (2024). Estrategias no farmacológicas en el tratamiento de la ansiedad. *Atención Primaria Práctica*, 6(2), 100193.
66. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. (2022). Trastorno de ansiedad generalizada: Cuando no se puede controlar la preocupación (Publicación Núm. 22-MH-8090S). Institutos Nacionales de la Salud.

67. Brunton, LL, Knollmann, BC y Hilal-Dandan, R. (Eds.). (2018). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (Vol. 13). Nueva York: McGraw-Hill Education.
68. del Carmen Rejón-Orantes, J., Perdomo, D. P., & Roldán, G. (2011). Pruebas no condicionadas en ratones para evaluar la actividad ansiolítica de sustancias extraídas de plantas. *Universitas médica*, 52(1), 78-89.
69. Takahashi, A. (2021). Toward Understanding the Sex Differences in the Biological Mechanism of Social Stress in Mouse Models. *Frontiers in Psychiatry*.
70. Chan, KL, Poller, WC, Swirski, FK y Russo, SJ (2023). Regulación central de las respuestas inmunitarias periféricas provocadas por el estrés. *Nature Reviews Neuroscience* , 24 (10), 591-604.
71. Chen, L., Lu, Y., Hua, X., Zhang, H., Sun, S., & Han, C. (2024). Three methods of behavioural testing to measure anxiety-A review. *Behavioural Processes*, 104997.
72. Griebel, G., & Holmes, A. (2013). 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nature reviews Drug discovery*, 12(9), 667-687.
73. Willner, P. (1997). Validez, fiabilidad y utilidad del modelo de estrés crónico leve de la depresión: una revisión y evaluación de 10 años. *Psicofarmacología*, 134 (4), 319-329.
74. McEwen, BS (2000). Efectos de las experiencias adversas en la estructura y función cerebral. *Psiquiatría biológica*, 48 (8), 721-731.
75. Vergara, I. M. (2005). Aislamiento social y aprendizaje en ratones NMRI: efectos de la administración de nicotina. *Universitat de Valencia (Spain)*.
76. Hidalgo Flores, A. P. (2014). Efecto del aislamiento materno y social durante la infancia sobre el desarrollo de la agresión y la concentración de serotonina en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens en la rata macho.
77. Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 24(4), 417-463.

78. Stansfield, KH, & Kirstein, CL (2006). Efectos de la novedad en el comportamiento de la rata adolescente y adulta. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology*, 48 (1), 10-15.
79. Varlinskaya, EI, Spear, LP y Spear, NE (1999). Comportamiento social y motivación social en ratas adolescentes: papel de las condiciones de alojamiento y la actividad del compañero. *Physiology & behavior*, 67 (4), 475-482.
80. Chang, HT, Cheng, KH, Hung, YC y Hsu, KS (2025). La señalización de oxitocina en el área tegmental ventral media el ansia de interacción social inducida por el aislamiento social. *Revista de ciencias biomédicas*, 32 (1), 37.
81. Geng, S., Zhang, Z., Liu, X., Sun, H., Xu, T., Sun, C., ... & Mu, M. (2025). El aislamiento social intermitente mejora la exploración social pero perjudica la memoria social en ratones machos adultos. *Physiology & Behavior*, 291, 114788.
82. MacArthur, J., & Papanikolaou, T. (2014). The cuprizone mouse model. In *Multiple Sclerosis Discovery Forum* (Vol. 10).
83. Zirngibl, M., Assinck, P., Sizov, A., Caprariello, AV, & Plemel, JR (2022). Muerte de oligodendrocitos y pérdida de mielina en el modelo de cuprizona: una visión general actualizada de las causas intrínsecas y extrínsecas de la desmielinización por cuprizona. *Neurodegeneración molecular*, 17 (1), 34.
84. Gudi, V., Gingele, S., Skripuletz, T., & Stangel, M. (2014). Respuesta glial durante la desmielinización y remielinización inducidas por cuprizona en el SNC: lecciones aprendidas. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8, 73.
85. Jhelum, P., Santos-Nogueira, E., Teo, W., Haumont, A., Lenoël, I., Stys, PK y David, S. (2020). La ferroptosis media la pérdida de oligodendrocitos y la desmielinización inducida por cuprizona. *Revista de Neurociencia*, 40 (48), 9327-9341.
86. Gingele, S., Henkel, F., Heckers, S., Moellenkamp, TM, Hümmert, MW, Skripuletz, T., ... & Gudi, V. (2020). Desmielinización tardía y remielinización alterada en ratones envejecidos en el modelo de cuprizona. *Cells*, 9 (4), 945.

87. Paton, KF, Hong, S., Biggerstaff, A. y Kivell, BM (2022). Diferencias sexuales en los aspectos conductuales del modelo de desmielinización inducida por cuprizona en ratones. *Brain Sciences*, 12 (12), 1687.
88. Zhang, H., Wang, D., Sun, J., Wang, Y., Wu, S., & Wang, J. (2022). Huperzina: mejora del comportamiento animal en un modelo de ratón inducido por cuprizona al aliviar la desmielinización y la neuroinflamación. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (24), 16182.
89. Cryan, J. F., & Holmes, A. (2005). The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nature reviews Drug discovery*, 4(9), 775-790.
90. Watanabe, S., Al Omran, A., Shao, AS, & Liang, J. (2022). Modelo de aislamiento social: un modelo no invasivo de estrés y ansiedad en roedores. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (189), e64567.
91. Kipp, M. (2024). Cómo utilizar el modelo de cuprizona para estudiar la desmielinización y remielinización. *International Journal of Molecular Sciences* , 25 (3), 1445.
92. Maxi, E. A. M., Martínez-Suárez, P. C., Reivan-Ortiz, G. G., López, J. P. V., Corral, G. E. B., & Serpa, P. D. R. V. (2024). Propuesta de un Sistema de Categorización Conductual en ratones de la Cepa CD1. *Acta Zoológica Lilloana*, 199-217.
93. Gryksa, K., Schäfer, T., Gareis, F., Fuchs, E., Royer, M., Schmidtner, A. K., ... & Neumann, I. D. (2024). Beyond fur color: differences in socio-emotional behavior and the oxytocin system between male BL6 and CD1 mice in adolescence and adulthood. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 1493619.
94. Kraeuter, A. K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2019). The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior. *Pre-clinical models: techniques and protocols*, 99-103.
95. Augustsson, H., & Meyerson, B. J. (2004). Exploration and risk assessment: a comparative study of male house mice (*Mus musculus musculus*) and two laboratory strains. *Physiology & Behavior*, 81(4), 685-698.

96. Campos-Ordoñez, T., Alcalá, E., Ibarra-Castañeda, N., Buriticá, J., & González-Pérez, Ó. (2022). Chronic exposure to cyclohexane induces stereotypic circling, hyperlocomotion, and anxiety-like behavior associated with atypical c-Fos expression in motor- and anxiety-related brain regions. *Behavioural Brain Research*, 418, 113664.
97. Deuis, J. R., Dvorakova, L. S., & Vetter, I. (2017). Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 284.
98. Chaplan, S. R., Bach, F. W., Pogrel, J. W., Chung, J. M., & Yaksh, E. T. (1994). Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *Journal of neuroscience methods*, 53(1), 55-63.
99. Christensen, SL, Hansen, RB, Storm, MA, Olesen, J., Hansen, TF, Ossipov, M., ... & Kristensen, DM (2020). Revisión de las pruebas de von Frey: Provisión de un algoritmo en línea para mejorar la precisión de los umbrales del 50 %. *European Journal of Pain*, 24 (4), 783-790.
100. Mora Gallegos, A., & Salas Castillo, S. (2014). Animal models of fear and anxiety: neurobehavioral descriptions.
101. de la Mora, M. P. (2003). Dónde y cómo se produce la ansiedad: sus bases biológicas. *Revista Ciencia*, 16-28.
102. Matsumoto, K., Fujiwara, H., Araki, R., & Yabe, T. (2019). Post-weaning social isolation of mice: a putative animal model of developmental disorders. *Journal of Pharmacological Sciences*, 141(3), 111-118.
103. Sullens, D. G., Gilley, K., Jensen, K., Vichaya, E., Dolan, S. L., & Sekeres, M. J. (2021). Social isolation induces hyperactivity and exploration in aged female mice. *PLoS One*, 16(2), e0245355.
104. Šilić, P., Motl, RW, & Duffecy, J. (2023). Esclerosis múltiple y ansiedad: ¿Existe una oportunidad sin explotar para el ejercicio? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 73, 104698.
105. Olascoaga, J. (2010). Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol*, 51(5), 279-288.

106. Tarragó, P. B., López, M. M., & Chamba, T. E. P. (2019). Cuantificación y relación de los niveles de depresión, ansiedad, il-6 y cortisol en pacientes con esclerosis múltiple. *Therapeía. Estudios y propuestas en ciencias de la salud*, (12), 17-37.
107. Fone, KC y Porkess, MV (2008). Efectos conductuales y neuroquímicos del aislamiento social posdestete en roedores: relevancia para los trastornos neuropsiquiátricos del desarrollo. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32 (6), 1087-1102.
108. Silva-Gómez, AB, Rojas, D., Juárez, I., & Flores, G. (2003). Disminución de la densidad de espinas dendríticas en neuronas piramidales de la corteza prefrontal y el hipocampo en ratas sometidas a aislamiento social después del destete. *Brain research*, 983 (1-2), 128-136.
109. Xu, H., Yang, H. J., Zhang, Y., Clough, R., Browning, R., & Li, X. M. (2009). Behavioral and neurobiological changes in C57BL/6 mice exposed to cuprizone. *Behavioral neuroscience*, 123(2), 418.
110. Lara Aparicio, S. Y., Laureani Fierro, Á. D. J., Aranda Abreu, G. E., Toledo Cárdenas, R., García Hernández, L. I., Coria Ávila, G. A., ... & Pérez Estudillo, C. A. (2022). Current opinion on the use of c-Fos in neuroscience. *NeuroSci*, 3(4), 687-702.
111. Cruz-Villarreal, D. E., De Jesus-Quiroz, C., Hauger, R., & Olivares-Reyes, J. A. (2024). El factor liberador de corticotropina, las urocortinas y sus receptores: sus acciones más allá del estrés, la depresión y la ansiedad. *Revista de Educación Bioquímica*, 43(1), 8-24.
112. Simon, P., Dupuis, R., & Costentin, J. (1994). La tigmotaxis como índice de ansiedad en ratones. Influencia de las transmisiones dopaminérgicas. *Behavioural brain research*, 61 (1), 59-64.
113. Biedermann, SV, Biedermann, DG, Wenzlaff, F., Kurjak, T., Nouri, S., Auer, MK, ... & Fuss, J. (2017). Un laberinto elevado en cruz en realidad mixta para estudiar el comportamiento humano relacionado con la ansiedad. *BMC biology*, 15 (1), 125.

114. Sen, MK, Almuslehi, MS, Coorssen, JR, Mahns, DA y Shortland, PJ (2020). Cambios conductuales e histológicos en ratones alimentados con cuprizona. *Brain, behavior, and immune*, 87, 508-523.
115. de Figueiredo Cerqueira, MM, Castro, MML, Vieira, AA, Kurosawa, JAA, do Amaral Junior, FL, de Siqueira, FDCC, & Sosthenes, MCK (2023). Análisis comparativo entre las pruebas de campo abierto y laberinto elevado en cruz como método para evaluar el comportamiento similar a la ansiedad en ratones. *Heliyon*, 9 (4).
116. Filippi, M., Brück, W., Chard, D., Fazekas, F., Geurts, J. J., Enzinger, C., ... & Rocca, M. A. (2019). Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 18(2), 198-210.
117. Revuelta Evrard, E., Segura Escobar, E., & Paulino Tevar, J. (2010). Depresión, ansiedad y fibromialgia. *Revista de la Sociedad Española del dolor*, 17(7), 326-332.
118. Bondar, N. P., Lepeshko, A. A., & Reshetnikov, V. V. (2018). Effects of early-life stress on social and anxiety-like behaviors in adult mice: Sex-specific effects. *Behavioural neurology*, 2018(1), 1538931.
119. Dadomo, H., Gioiosa, L., Cigalotti, J., Ceresini, G., Parmigiani, S., & Palanza, P. (2018). ¿Qué es estresante para las hembras? Efectos diferenciales del estrés ambiental o social impredecible en ratones hembra CD1. *Hormones and behavior*, 98, 22-32.
120. Michalikova, S., van Rensburg, R., Chazot, PL, & Ennaceur, A. (2010). Respuestas de ansiedad en ratones Balb/c, c57 y CD-1 expuestos a una nueva prueba de espacio abierto. *Behavioural brain research*, 207 (2), 402-417.
121. Sultana, R., Ogundele, O. M., & Lee, C. C. (2019). Contrasting characteristic behaviours among common laboratory mouse strains. *Royal Society Open Science*, 6(6).
122. Orozco-Coles, A. P., Campos-Ordoñez, T., & Buriticá, J. (2025). Genetic background and reversal learning: differences in behavioral flexibility between CD1 and C57BL/6 strains in the mid-session reversal task. *Physiology & Behavior*, 115208.

123. Campos-Ordoñez, T., & Buriticá, J. (2024). Assessment of the inbred C57BL/6 and outbred CD1 mouse strains using a progressive ratio schedule during development. *Physiology & Behavior*, 277, 114485.
124. Slattery, DA, & Neumann, ID (2010). Oxitocina y trastorno depresivo mayor: evidencia experimental y clínica de vínculos con la etiología y posible tratamiento. *Pharmaceuticals*, 3 (3), 702-724.
125. Yu, Q., Hui, R., Park, J., Huang, Y., Kusnecov, A. W., Dreyfus, C. F., & Zhou, R. (2017). Strain differences in cuprizone induced demyelination. *Cell & bioscience*, 7(1), 59.



Cuernavaca, Morelos, 27 de mayo de 2026.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina

P r e s e n t e

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis: **EVALUACIÓN DE LAS CONDUCTAS TIPO ANSIEDAD E HIPERSENSIBILIDAD AL DOLOR EN UN MODELO MURINO DE AISLAMIENTO SOCIAL Y CUPRIZONA**, que para obtener el grado de Maestría en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Vanessa Alejandra Cinto Medina. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Luis Enrique Alberto Cañedo y Dorantes





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

LUIS ENRIQUE ALBERTO CAÑEDO Y DORANTES | Fecha:2026-05-29 12:17:47 | FIRMANTE

XscyZg7Oluo5VOkxfgfyW3lQ+bijBP6H7lzTIYbVQ6Cgi3YjnqvzGPZhqH4izgvnz2BKzu4i2ldC/uSdjGf4l6gfPyD8S2aK79W1DgfJyHzan0Vsc0h/7caQsS3uA/3Uy6xGCb/wpqipayw
Wes1mCxTeWY6TIgBboT+rAXQpG04UB48TUayRPD5Yp1C/W4sEWSdixXIZecupUole6swumyexSIIJO9Hb1n6U9hAE3S1I2e4Bua6rifFCT1ceFKJi9HWkxqM5kXY18NK1G9yZ
Y29SVAQGIlKEB+Y4rQ2AVATtAgLntlvxi7ZCRxwAwqkWPtE1L0HycgsIX3dciMWDQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



6Po3l57nK

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/mYQjeilaPdKW169nAqpus8KTTdZROT8C>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos, 27 de mayo de 2026.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina

P r e s e n t e

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis: **EVALUACIÓN DE LAS CONDUCTAS TIPO ANSIEDAD E HIPERSENSIBILIDAD AL DOLOR EN UN MODELO MURINO DE AISLAMIENTO SOCIAL Y CUPRIZONA**, que para obtener el grado de Maestría en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Vanessa Alejandra Cinto Medina. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Vera Lucia Petricevich





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

VERA LUCIA PETRICEVICH | Fecha:2026-05-28 18:11:09 | FIRMANTE

dhbU+2DdioEYfU52CxZbvd9shxrKxjDdStaymsch5oKYTpVQ6XBr7ltKqbKkl6MashJu7uENp2QHx9hVfbrFwaM7J7f7LJS8oLwC+DcKGqfO7S8YiFaqYRoSUsA3aXjsSYI7Gw0Ae8u8wntseeofVAYaw0+lgz6+7tPZgo6wBrilHrTfYk3WjHROAL/euiVNapafUGrHGIMSy0hOhvdLhdm4F1JSSLvk8MudnJK8Um2Y6kB190SGf21EkSZ0R1BfzdsG2ixVOmLu9y0lcr2SdMODmUEvbWeL/7TvW4u6z0AMlwKgkOICYEj7Um3BfN6e9E0veLij62eMCdkhrdf9w==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[wme4tAvUM](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/YldneVKFJOyvmf6z9vG3rWkhasICiAvs>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos, 27 de mayo de 2026.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina

P r e s e n t e

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis: **EVALUACIÓN DE LAS CONDUCTAS TIPO ANSIEDAD E HIPERSENSIBILIDAD AL DOLOR EN UN MODELO MURINO DE AISLAMIENTO SOCIAL Y CUPRIZONA**, que para obtener el grado de Maestría en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Vanessa Alejandra Cinto Medina. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Juan José Acevedo Fernández





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

JUAN JOSE ACEVEDO FERNANDEZ | Fecha:2026-05-27 12:47:04 | FIRMANTE

dT4k7IxOz18IIQqVjCZXSDQ7FqsF/Fr7iM6cVic2toTbc7vSr9rxCiH4bXtOG/wWh+7IemfsV/KB4RNVBdlAvsRskXc95EhDATJMD7JaRKqMVuua/luTbDd41pKdYGSXzEHn/mK4cvcBAQGbm7Ik6fFmpYLOXNDIXAbtnCXvwimyJsglktbZyNK/PbrKQswz7HHnP45LCGwf5pdt7pcNYYGVwGJ9SfoantWVGZJeosiWG8EPU2ti/wfmSeK1cpw7PID2SQK9RaZ9ps/7sD5HKEESnEa1OY7MuY8/twWlm1h7EAOr+18VB+oXHpDy3r7Gb6yuyWJJPRtjzMXSUzig==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



Rm5fhnlPd

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/gbsLoFKN5IKiRvgJI8PjQe8LWVNtqOhU>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos, 27 de mayo de 2026.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina

P r e s e n t e

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis: **EVALUACIÓN DE LAS CONDUCTAS TIPO ANSIEDAD E HIPERSENSIBILIDAD AL DOLOR EN UN MODELO MURINO DE AISLAMIENTO SOCIAL Y CUPRIZONA**, que para obtener el grado de Maestría en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Vanessa Alejandra Cinto Medina. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Tania Vanessa Campos Ordóñez





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

TANIA VANESSA CAMPOS ORDOÑEZ | Fecha:2026-05-27 12:06:09 | FIRMANTE

qC8JQ4u5RV8U5y1OGAYyVFWxZQIJGxAarvvB3zZQltShlrUTN0YzSz/whKPdqwtqvPQwKR+Zc/hKJ6gPeitZuB9rmMw+VE8PuhwgH0/XZm61HwKY6Dj51HWKEKuVda74Ac
xMSlc3S+YUGddrCtojp8NV9TAenPKk+0HLKBfKsWuJ2r/a/qoqGXxw3UYUHV1M9fA0ov8N4j7Buy+9R0vJI66dCaeWIKSQf22LCmnfe0LsVLzYpty7/vLB4ui69LVSUSW4TZgZR
VB8OTseZ/KRIYbksum8Y7Iodore36klyNoNZmE7ZctuVe70qQKqqbJuHt/2eg3pfSI6s9fqf+Q==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



BGcYNsm4V

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/LerRJ9AYLodGSufXIkms5sNCmAHXsfXKH>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos, 27 de mayo de 2026.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina

P r e s e n t e

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis: **EVALUACIÓN DE LAS CONDUCTAS TIPO ANSIEDAD E HIPERSENSIBILIDAD AL DOLOR EN UN MODELO MURINO DE AISLAMIENTO SOCIAL Y CUPRIZONA**, que para obtener el grado de Maestría en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Vanessa Alejandra Cinto Medina. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Gabriela Castañeda Corral





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

GABRIELA CASTAÑEDA CORRAL | Fecha:2026-05-27 12:35:49 | FIRMANTE

WpoywyD6PkQviRSL34A/IYYrtMp2Iq1Tb0BiDYmeMA1lhQDvu4sejRir9UxdnOaG+XJY/3uXLeRonsrFkoukpRhi3b1TQggjfnH0q9e+WMhc5BsyNI/5tbjkCiRUWHEKwHSM2IA/8w/UHX4YTFHbf+IHrjB45BksPE0ZEQsGkKsGDotHpSxk26kLV4Z5fhgPwEP/Vc2TV8cdIGWLECeMhv8/YVwFDzNTKrzZ5ByWO8PBdVft5/YwQTNNME8mYn2+1iFpvQGMcrPIHB6GHPLFbhU173G/356O3pth7CDO/D17ot+2fngCbzj8ND88MDdfI0np/g6Oz7fuaZMsY7XUg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



IAyBTDqQO

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/OjFqSZiL3jZtv5sZfoBS29wwecoA0kE2>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029