

---

# ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS IMPLICADOS EN EL MIEDO ANIMAL

Juan David Sánchez-Ramírez<sup>1</sup>  
Luis Fernando Uribe-Velásquez<sup>2</sup>

## RESUMEN

El miedo es una emoción que sirve para la expresión de comportamientos defensivos en situaciones de peligro. Posee un sustrato biológico, con base en el funcionamiento coordinado de los diferentes sistemas orgánicos. Particularmente, el sistema nervioso en su actividad intrínseca genera la vivencia y la acción motriz derivada. En efecto, se ha hallado la intervención de varias estructuras neuroanatómicas como la amígdala e hipotálamo, así como un gran conjunto de moléculas distintas como neurotransmisores y sus receptores. La interacción anatómico-funcional causa la emoción. Al igual que se cuenta con la capacidad de producir el miedo, también se puede regular su generación. Para este mecanismo se encuentran determinadas estructuras neuroanatómicas como la corteza prefrontal y orbitofrontal, y sustancias como el GABA y los opiáceos, que inhiben o reducen la actividad en las zonas activas que actúan en el miedo. El equilibrio entre la activación y la inhibición posibilita la ocurrencia del miedo en las circunstancias requeridas y no de una manera descontextualizada o generalizada. En esta revisión se presenta una descripción de diferentes aspectos relevantes en la generación y regulación de la emoción.

**Palabras clave:** miedo, conducta, sistema límbico, neuronas, sinapsis, receptores neurotransmisores.

## NEUROBIOLOGICAL ASPECTS INVOLVED IN ANIMAL FEAR

### ABSTRACT

Fear is an emotion that is useful for expressing defensive behaviors in dangerous situations. It has a biological support based on the coordinating functionality of different organic systems. Particularity, the nervous system in its intrinsic activity generates the experience and the derived motor action. In fact, researchers have discovered the participation of several neuroanatomical structures such as the amygdala and hypothalamus, as well as a wide range of molecules such as neurotransmitters and their receptors. The anatomical and physiological interactions cause emotion. Since the ability to produce fear exists, the nervous system may regulate it, too. Certain anatomical structures are found for this mechanism such as the prefrontal and orbitofrontal cortex and molecules like GABA and opiates, which inhibited or reduced

---

<sup>1</sup> Estudiante MVZ. Universidad de Caldas, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Manizales, Colombia. E-mail: judasra@gmail.com

<sup>2</sup> Ph.D. Universidad de Caldas, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Departamento de Salud Animal. Manizales, Colombia. Correspondencia: Universidad de Caldas, Calle 65 No. 26-10. Manizales, Caldas (Colombia)

the activity in the active zones that act upon fear. The balance between activation and inhibition enables the event of fear in the circumstances required and not in an out-of-context or generalized manner. This review presents a

description of different relevant aspects in the generation and regulation of the emotion.

**Key words:** fear, behavior, limbic system, neurons, synapses, neurotransmitter receptors.

## LA NATURALEZA DEL MIEDO: EL COMPONENTE GENÉTICO Y EL ADQUIRIDO

El miedo aparece en algún punto de la historia natural de la vida, contribuyendo a la expresión de conductas específicas en ciertas condiciones o situaciones. Tales comportamientos fueron benéficos para el animal y la especie. Su utilidad biológica radica en dar una plataforma de decisión al individuo, para comportarse de manera determinada en situaciones de amenaza o peligro (1-9).

Es imposible que los animales puedan prever cuáles condiciones ambientales se presentarán a lo largo de su vida, ya que por principio evolutivo, el medio se muestra en constante cambio. Ese factor de cambio hace entonces insuficiente la información contenida en los genes para la adaptación. De esta forma el complejo repertorio conductual de cada especie adecuado para cada circunstancia no se obtiene a partir de la herencia, sino que, cada animal adapta sus reacciones fisiológicas al ambiente a partir de unas capacidades fisiológicas heredadas, mediante una modificación adquirida de éstas por medio de la experiencia, creando así características particulares entre los organismos (5, 9).

En ese sentido, es pertinente aclarar, que el miedo se cimenta en dos componentes: uno genético y otro adquirido (4, 5). Inicialmente, hay un componente genético que provee un conjunto de movimientos corporales a partir de una construcción orgánica heredada (5, 10). La acción motora no depende de la culminación del desarrollo nervioso de las áreas motoras alcanzado en las primeras semanas después

del nacimiento, pues, en monos Rhesus (*Macaca mulatta*) de pocos días de edad, se ha observado la manifestación de respuestas de miedo, aunque, de manera torpe e inadecuada (3). A nivel celular, igualmente se cuenta con unas propiedades fisicoquímicas innatas que sirven de base para el funcionamiento celular (5). Por otra parte, se encuentra el componente histórico del individuo que recopila y anexa lo aprendido de cada experiencia, permitiendo el perfeccionamiento de los movimientos innatos o adquirir nuevas formas de respuesta (4, 5), y a su vez, también suscitando cambios en la función celular (4, 11).

Con ambos componentes va emergiendo una dinámica orgánica subyacente, traducida en un conjunto de movimientos erigidos por posturas corporales o expresiones faciales comunes al miedo (2, 5, 7). Esos sucesos conductuales, desde el punto de vista biológico, se describen por medio de la funcionalidad del organismo, especialmente, mediante el sistema nervioso, músculo esquelético y endocrino (2, 5, 7, 12, 13).

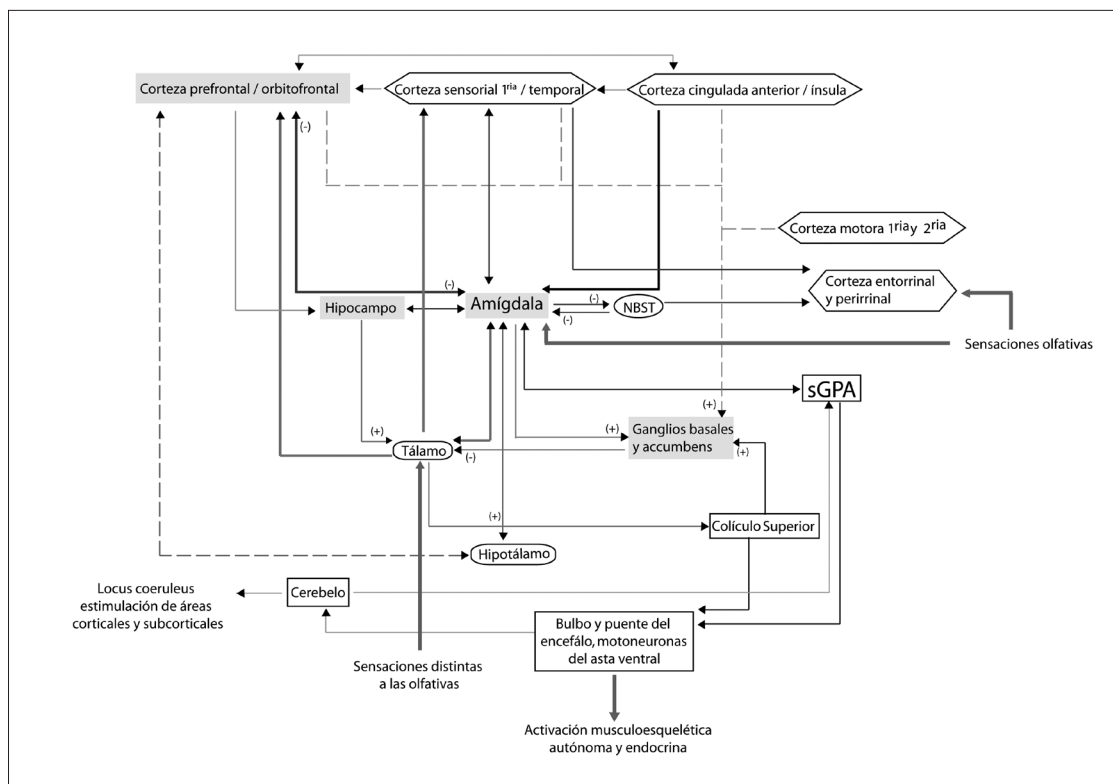
Teniendo en cuenta esa perspectiva orgánica es indispensable abordar el sistema nervioso, puesto que es el regulador e integrador de los sucesos fisiológicos del organismo. De acuerdo a esto, desde hace varias décadas se han venido describiendo gran parte de las estructuras participantes y las conexiones tejidas entre ellas básicas para el miedo. No obstante, todavía no es claro, como ésta se construye a nivel del sistema nervioso, siendo descritas únicamente porciones de la configuración total neuronal sucedida en el miedo. Por ello es necesario mencionar por anticipado, que aquí serán descritos algunos hallazgos anatomofisiológicos reconocidos hasta el momento, enfatizando en aquellas estructuras

nerviosas de mayor importancia y, finalmente, referir el componente molecular en donde se interrelacionan diferentes tipos moleculares permitiendo los cambios funcionales para su generación y regulación.

## ESTRUCTURAS NEUROANATÓMICAS Y SUS FUNCIONES

Varias zonas del sistema nervioso han sido asociadas con las emociones. En concordancia con ello, se nombra al sistema límbico como componente principal del comportamiento emocional. Sus estructuras comprenden áreas

corticales como la corteza cingulada, el giro subcallosal y la corteza parahipocampal, además de otras estructuras incluidas el hipocampo, amígdala e hipotálamo (14). Algunas de estas estructuras tienen amplia relación con el miedo. Igualmente hay participación de otras áreas, tales como la corteza prefrontal medial, corteza orbitofrontal, corteza sensorial, tálamo, ganglios basales y el cerebelo. En esta línea de pensamiento, describiremos las porciones anatómicas y sus funciones dentro del miedo. Debe ser claro que el funcionamiento se da por propiedades temporoespaciales que atañen gran parte de todos los componentes anatómicos del sistema nervioso (Figura 1).



Esquema neuroanatómico del miedo

**Figura 1.** Este esquema representa las conexiones anatómicas existentes entre varias áreas del sistema nervioso central. La actividad inicia con la estimulación sensorial y finaliza con la respuesta motora. Cada estructura muestra una función específica. Pero, es sólo la interconexión entre ellas la que permite representar la experiencia emocional de manera coordinada y regularla a la circunstancia en concreto. (+): Estimular; (-): Inhibir; sGPA: sustancia gris periacueductal; CPF: corteza prefrontal; NBST: núcleo del lecho de la estria terminal.

Es precepto de la fisiología del miedo hablar en un comienzo de la amígdala, debido al rol que lleva a cabo. La amígdala se ubica en el lóbulo temporal, ventral al núcleo putamen y pálido, y anterior a la porción temporal de los ventrículos laterales (15-17). Su función radica en precisar cuál sensación puede representar amenaza para el animal (3, 18-27), permaneciendo activa incluso durante la fase de sueño profundo (19, 28). Esa acción la realiza frente a estímulos particulares, que bien pueden ser, visuales, táctiles, auditivos, olfativos o gustativos (29). Específicamente, identifica las características generales entre varios estímulos de una misma modalidad, por ejemplo, diferencia sonidos diferentes (30, 31). Sin embargo, cuando los estímulos son conocidos e inocuos disminuye su actividad (17). Para tal función, este complejo nervioso se divide en una porción ubicada dorsomedialmente, que participa en las sensaciones olfativas, por lo que se considera parte de la corteza olfativa lateral, aquí se destaca el núcleo corticomediale (15, 17, 32). Seguidamente, otros núcleos ubicados ventrolateralmente hacen parte del complejo basolateral. Allí se encuentran, el núcleo lateral considerado una entrada sensorial de la amígdala, de aquellas sensaciones distintas a las olfativas, sobre todo la estimulación auditiva o somatosensorial que proviene del tálamo y las cortezas sensoriales, así como, las señales de las cortezas de asociación prefrontal y orbitofrontal (16, 17, 27, 30, 32-38). También el núcleo medial es relacionado con entradas sensoriales, recalcando sobretodo su papel frente a la estimulación olfativa (39-41), lo que lo involucra como núcleo de ingreso a la porción ventrolateral de la sensación olfativa. Por su parte, los núcleos basolateral y basal reciben entradas nerviosas desde la corteza prefrontal, pero su mayor importancia radica en una conexión recíproca con el hipocampo necesaria para *analizar el contexto* en el cual se presenta la estimulación sensorial relacionada con la amenaza (27, 37, 42-44), por ello, incluye el estímulo en un plano más general, "donde éste ocurre", y de esta forma, poder especificar la circunstancia en la que se presenta. El núcleo central es la vía de salida de

la amígdala, su activación sobreviene a partir de los núcleos amigdalinos lateral, basolateral y corticomediale; mediante proyecciones hacia el hipotálamo y núcleos del tallo cerebral el núcleo central permite mediar la expresión de comportamientos relacionados con el miedo (16-18, 22, 33, 34, 37, 45-52) siendo identificada como una tercera función de expresión conductual frente al peligro o amenaza. No obstante, es el complejo amigdalino quien se relaciona con la identificación del estímulo que representa la amenaza bajo una circunstancia y el acto motor consecuente, y no un sólo núcleo en particular. Si bien el núcleo central es la zona que proyecta a otras áreas del encéfalo, su actividad depende de la conexión con los otros núcleos del complejo.

Igualmente, en la medida en que se puede identificar la amenaza, la amígdala logra regular esa actividad. Para ello se encuentran regiones entre los núcleos lateral basolateral y central donde se ubican interneuronas gabaérgicas conocidas como masas de células intercaladas, cuyo oficio consiste en recibir estimulación desde las neuronas de la corteza prefrontal (en ratones, desde las neuronas infralímbicas), y con ella, frenar la actividad del núcleo central, deteniendo la respuesta emocional al inhibir sus neuronas excitatorias de proyección (53). Dicha estimulación es un suceso importante para la modulación del miedo. El núcleo del lecho de la estría terminal se ubica central a la amígdala, pero, a nivel funcional es tomado como parte de ésta. Al ser activado por estímulos nocivos o estresantes, se inhibe la liberación de GABA que actúa sobre las neuronas que parten desde el núcleo central desencadenando las respuestas de miedo (26, 54). Por eso ambos grupos celulares son una forma local de entretejer conexiones moduladoras de la actividad, que propicia la posibilidad de reacción adecuada a la situación.

Las conexiones entre la amígdala y otras áreas son amplias. Goza de conexiones que se extienden hacia regiones corticales, subcorticales y del tallo cerebral. Las sinapsis con dichas zonas proporcionan nuevos elementos a la emoción.

Particularmente, la corteza prefrontal y la corteza orbitofrontal sirven para la interpretación de los estímulos sensoriales contribuyendo a la valoración del peligro (3, 6, 7, 12, 19, 55-57). Ambas se articulan con la amígdala enviando y recibiendo desde allí impulsos nerviosos (7, 19). La corteza prefrontal a través de un circuito con el tálamo, hipotálamo y amígdala, inhibe las respuestas endocrinas y motoras producidas en las últimas dos, respectivamente; por eso, se le reconoce una labor inhibitoria de comportamientos de miedo a través de una conexión realizada con las interneuronas gabaérgicas de la amígdala mencionadas (19, 58, 59). A su vez, el desarrollo de la corteza prefrontal es importante para experimentar las sensaciones emocionales contribuyendo a su vivencia (19). Esa disposición de una estructura para gozar de varias funciones también es compartida por la corteza entorrinal, que coopera mediante distintas porciones con el procesamiento de objetos novedosos y el reconocimiento espacial de objetos (60). Por otra parte, la corteza cingulada consiste en una interfase entre la función emocional del sistema límbico, la toma de decisiones de la corteza y la función motora de la corteza motora, lo cual, beneficia la integración cortical de las emociones para que sean vividas conscientemente y contextualizar la respuesta (61, 62). La corteza perirrinal interviene en el reconocimiento de estímulos, evidenciado celularmente por variaciones en el tiempo de respuesta neuronal tras exposiciones repetidas a señales naturales o no naturales. Esa variación, sugieren los autores, puede ser producto de un paso inicial por la corteza sensorial que retarda la llegada del impulso allí o por un relevo directo desde la amígdala que acelera su llegada (63). Finalmente, entre las estructuras corticales, la ínsula ha sido relacionada con la integración visceral e interoceptiva de las emociones (61). Por lo anterior, los impulsos dirigidos a las cortezas sirven para realizar una función de integración para construir la percepción, analizar la situación y determinar la respuesta motriz a realizar o detener la desencadenada,

a groso modo es una forma de enriquecer el repertorio comportamental de una especie y sus relaciones con el medio.

El contexto donde se presentan los estímulos hace parte de ese sustrato general, que influye igualmente en la respuesta emocional. Allí va ese conjunto de estímulos de fondo, que ayudan a dimensionar el suceso, para discriminar entre todo lo percibido. Además posibilita la secuenciación de estímulos a través de periodos temporales, relacionando diversas modalidades sensoriales con objetos (organismos o cosas) en concreto. Para esta función de procesamiento multimodal, importante tanto para la vivencia del miedo como para su aprendizaje, se menciona al hipocampo (19, 20, 22, 42, 64-70). También participa en tareas cognitivas como la valoración del riesgo, que consiste en un análisis del entorno al igual que algunas áreas corticales mencionadas (24, 25). Algunos axones procedentes del hipocampo sinaptan con el área septal. La porción lateral de ésta, reduce su actividad cuando se presenta una estimulación aversiva, asociándose entonces con la aparición de comportamientos de miedo (71). Esta regulación podría ser una forma de frenar la emoción, al recalificarse un estímulo como inocuo después de que ya ha sido valorado inicialmente como posible amenaza, sirviendo como un sistema de rectificación en conjunto con las cortezas prefrontal y orbitofrontal.

Los ganglios basales se han asociado con la modulación de comportamientos rutinarios adquiridos, llevados a cabo por un conjunto de interneuronas colinérgicas. Se consideran conductas rutinarias porque el animal las realiza a diario o muy frecuentemente. En nuestro caso, tales comportamientos no se refieren a los expresados en circunstancias de peligro, sino a situaciones más comunes en las que se involucra un animal como la interacción con otros organismos semejantes o alimentación. Por ello, la función que implica a éstas estructuras, específicamente el núcleo accumbens, con el miedo es más general,

sirviendo de interfase entre el sistema límbico y motor (72, 73). Así, ayuda a identificar características específicas del estímulo, como variaciones en su intensidad, extendiendo la identificación de cambios generales realizado por la amígdala a alteraciones sutiles común en la estimulación débil (30, 31). Este tipo de modificación es crucial para hallar, en un medio atestado de estímulos, oportunidades o peligros que escaparían si sólo se hiciera un análisis general. Su relación con el sistema emocional y motor sugiere entonces la graduación de la respuesta emocional producto de un ajuste a pequeñas alteraciones, dando un nexos más eficaz con su entorno.

Todas las estructuras anteriores reciben aferencias provenientes del tálamo. Entre ellas algunas de esas fibras se dirigen directamente a la amígdala para desencadenar una respuesta emocional inmediata frente a estimulaciones no analizadas detalladamente, que como vimos involucraban el núcleo accumbens y algunas regiones corticales. Evitar el paso primero por la zona cortical proporciona la ventaja de una vía rápida (33, 36). Esto brinda una velocidad de reacción repentina que predispone a huir o luchar anticipándose a un ataque, y con él, un posible daño. Para dirigir cada sensación a una o varias regiones, el tálamo posee una especificación topográfica que zonifica su estructura en varios núcleos, haciendo más eficiente y rápido el dialogo neuronal entre distintos lugares. El impulso que viene del núcleo vestíbulo coclear del tallo, correspondiente al sonido y cambios de posición de la cabeza, pasa por los núcleos geniculados medial, intralaminar y complejo talámico posterior (33, 74), mientras que el relevo de la estimulación somatosensorial, converge en el núcleo ventral posterior medial, lateral y porción medial del núcleo posterior del tálamo (75).

Al igual que el tálamo el colículo superior actúa como zona de relevo, para la estimulación sensorial auditiva, visual y somatosensorial. Sin embargo, es una vía mucho más rápida

que la talámica para las respuestas ante señales aprendidas, debido a fibras que parten desde su capa profunda hacia los núcleos premotores y motores del tallo cerebral y la médula espinal (75). De tal forma que al realizarse una asociación de dos estímulos (aprendizaje por condicionamiento), se puede predecir la ocurrencia de uno (amenaza) a partir del otro, propiciando una respuesta inmediata pues no se requiere ya de valoraciones cognitivas por parte de la corteza.

El hipotálamo es activado por la amígdala a través de la estría terminal (15). Ello acarrea, por ejemplo, cambios autonómicos simpáticos, si es estimulada el área lateral (15, 39, 75); o cambios endocrinos por medio del núcleo paraventricular, que secreta HLC (Hormona Liberadora Corticotrópica) para estimular en la adenohipófisis la liberación de ACTH (adenocorticotropina) y producir finalmente la liberación de cortisol por las adrenales (3, 15, 19). Ambos efectos dan base funcional al organismo para poder llevar a cabo una actividad motora intensa. Asimismo, se ha observado actividad del hipotálamo medial y el núcleo premamilar en los comportamientos de huida (8) y, exclusivamente, la porción dorsal del núcleo medial se relaciona con repuestas incondicionadas a olores (76). Con ello, en esta estructura se reconocen unos núcleos nerviosos con función motora importante en respuestas de miedo.

Parte de las funciones motoras tienen una última estación encefálica en el tallo cerebral antes de llegar a las motoneuronas espinales o directamente a la musculatura de la cabeza. Uno de esos núcleos importantes en el miedo es la sustancia gris periacueductal (sGPA), a la que llega gran parte de las eferencias de la amígdala estableciendo sinapsis recíprocas de retroalimentación (40, 49). A ésta se le atribuyen varias conductas en ratones (*Mus musculus*) tales como el congelamiento, vocalizaciones a frecuencias de 22 Hz o conductas directamente defensivas que consisten en movimientos de

ataque o huida como el sobresalto (3, 24, 40, 76). El tipo de acción depende de la cercanía de la amenaza; entre más cerca mayor será la posibilidad de ataque o defensa (24). Particularmente, la conducta de congelamiento consiste en una inmovilidad de toda la musculatura corporal excepto la que tiene que ver con la respiración. Presenta una especificación dependiente de la porción anatómica que la desencadene (porción dorsal o ventral), describiendo cuatro tipos de congelamiento (24). Todos ellos difieren en la forma como se presentan los movimientos, en qué momento (antes o después de la amenaza) y cuánto tiempo duran.

A partir de las conexiones establecidas entre las distintas estructuras mencionadas, la señal nerviosa hace estación en los núcleos motores de algunos nervios craneales como el ambiguo, retroambiguo, trigémino, facial y el asta ventral de la médula espinal, además de núcleos autónomos sensitivos como el núcleo solitario o motores como el dorsal del vago (12, 15, 39, 40, 77). Las motoneuronas poseen conexión con células musculares esqueléticas, cardíacas y lisas. Tales conexiones entre neuronas y miocitos hacen posible la contracción muscular, la cual es la base orgánica para las conductas del miedo como la fonación, expresión facial, movimientos de los miembros y las repuestas autónomas y endocrinas.

El cerebelo se encarga del control motor fino de las respuestas de miedo, importante tanto para los movimientos innatos como para los aprendidos. Por ende, gran parte de la señal motora debe pasar por éste antes de ser enviada a la musculatura. Tiene conexiones indirectas con el sistema límbico, entre ellas con la amígdala, por proyecciones paleocerebelares que llegan a las vías de ascenso catecolaminérgicas del locus coeruleus, área tegmental ventral y sustancia gris periacueductal (78).

Por último, las estructuras límbicas y corticales requieren de una estimulación periódica que mantenga un tono excitatorio sobre éstas.

De esta forma particular, el locus coeruleus cumple con la función de estimulación de fondo, que modulará la actividad neuronal de las estructuras mencionadas y mantendrá la conexión nerviosa entre múltiples áreas (27).

De esta parte se puede concluir que el miedo a nivel neurobiológico se compone de configuraciones neuronales que propician una forma de reactividad particular en situaciones de peligro. Es una actividad neuronal de excitación e inhibición en extensos circuitos locales y generales. Esta se inicia con la evaluación constante de las entradas sensoriales con el objetivo de identificar posibles cambios que representen amenazas de entre todos los estímulos que hacen parte de la circunstancia. Aquí estructuras como la amígdala, hipocampo, núcleo accumbens y corteza entorrinal juegan un enorme rol. En los casos en que se identifican tales peligros su actividad desencadenará la acción de núcleos nerviosos relacionados con la actividad motora, endocrina y autónoma que incluyen al hipotálamo, sustancia gris periacueductal y algunos núcleos ubicados en la médula oblonga. Por ello se da ese tipo de respuestas que buscan protección; el actuar de esa manera es el modo como durante millones de años las especies han aumentado la posibilidad de sobrevivencia en circunstancias peligrosas. En vista de eso se observa una utilidad biológica del miedo. Cuando estas amenazas cesan, igualmente sería nocivo para el animal mantenerse en alerta y dejar, por ejemplo, de realizar otros comportamientos como alimentarse o reproducirse. Conforme a eso, estructuras corticales entran a regular la actividad de la amígdala en conjunto con conexiones de retroalimentación como las que tiene con GPA y de inhibición que acaecen entre los mismos núcleos del complejo amigdaloides. Esto permite una inhibición de un sistema de alarma activo que llevaría a descontextualizar la actividad en circunstancias no requeridas o seguras. La oscilación entre activación y regulación de la emoción es una propiedad que puede predisponer a que unos organismos

reaccionen más exageradamente que otros al riesgo y desarrollar algunos trastornos relacionados con el miedo.

## LA LATERALIZACIÓN CEREBRAL EN EL MIEDO

Las funciones descritas anteriormente pueden ser manejadas en mayor grado por un lado del cerebro que por el otro. Cuando esta especialización se distribuye a un lado u otro se conoce como lateralización. Esta propiedad desglosa las funciones en distintos componentes, lo que puntualiza morfológicamente la actividad neuronal. De acuerdo a esto, el hemisferio derecho se asocia con respuestas conductuales a eventos novedosos, agresión y miedo. Al contrario, el hemisferio izquierdo, se relaciona con aprendizajes y reglas de tipo social (79, 80). La lateralización se halla en varias especies animales. En humanos (*Homo sapiens*), se ha encontrado que el procesamiento auditivo es lateralizado a la corteza auditiva y prefrontal del lado izquierdo (81) y que, la amígdala izquierda responde a los movimientos oculares, mientras que la derecha es activada al hacer contacto visual (17). En perros (*Canis familiaris*), el análisis de los sonidos de vocalizaciones de congéneres o estímulos familiares, se realiza con el hemisferio izquierdo, mientras que los sonidos no familiares, ambientales o de otras especies se analizan con el hemisferio derecho (80). En la urraca australiana (*Gymnorhina tibicen*), los comportamientos de huida frente a un depredador se dan cuando la información es analizada con el ojo izquierdo/hemisferio derecho (ojo que detecta pequeños cambios en los estímulos familiares o inesperados), y los de aproximación por el contrario con el ojo derecho/hemisferio izquierdo (ojo que detecta cambios categóricos, o sea, de mayor variabilidad que sutilezas en los estímulos familiares), lo que sugiere que el hemisferio derecho se encarga de la interacción predador-presa, haciendo que por evolución se adquieran comportamientos estratégicos de protección o agresión si es frente a congéneres. En cambio, el examen con el hemisferio izquierdo tiene connotación con

comportamientos de aproximación, relacionados entonces con estímulos conocidos e inoocuos de gran importancia para la expresión de comportamientos rutinarios (79). No obstante, esta capacidad no se halla en todas las estructuras, pues, en monos Rhesus (*Macaca mulatta*), al lesionar la corteza orbitofrontal de un lado o del otro no se hallaron tales diferencias (7). La lateralización no es entonces una forma de localización funcional extendida a todas las áreas del sistema nervioso, no es indispensable, aunque facilita la conexión entre células cercanas. Esto conlleva a una posibilidad de asumir acciones en concreto respecto a una función macro y luego proyectar a otras áreas para su integración. Esa separación realizada en una modalidad sensorial propicia un enriquecimiento de la percepción por la adquisición de nuevas propiedades a evaluar en la estimulación. De tal forma, se pueden detectar pequeños cambios en los estímulos conocidos (ver el depredador natural), por medio de dos formas de apreciación distinta debida a especializaciones cerebrales, y determinar su peligrosidad o inocuidad. Es importante destacar que los estudios reportan esta capacidad de lateralización sobre todo en estructuras corticales. Sería interesante observar si la lateralización, en el miedo, sólo es propia de la corteza cerebral o si por el contrario se presenta en otras estructuras como el accumbens o sGPA, de ser así, la especialidad cortical podría haber sido una característica adquirida en estructuras filogenéticamente más antiguas que fue mantenida por una conectividad recíproca a manera de retroalimentación.

## LAS MOLÉCULAS EN EL MIEDO

Los sucesos moleculares que pertenecen a la neurobiología del miedo, posibilitan la construcción del estado y la acción motriz subyacente. Es de suma importancia saber que su actividad se presenta de dos formas, sustancias que trabajan unas con otras en eventos paralelos o la ocurrencia de los sucesos bioquímicos depende de reacciones en cadena entre ellas. Sin embargo, todas poseen su función específica así como es mostrado en la Tabla 1.



**Tabla 1.** Moléculas participantes en el miedo.

<b>Función molecular</b>	<b>Molécula</b>	<b>Actividad</b>
Ácido desoxirribonucleico	GRP	Codifica ARNm para péptido liberador de gastrina, activa interneuronas gabaérgicas.
	5HTTLPR	Favorece la actividad de un gen transportador de serotonina.
Neurotransmisores	Acetil colina	A través de receptores muscarínicos M1 y receptores nicotínicos disminuye el miedo.
	Glutamato	Ocasiona excitación celular, pero su efecto depende de la estructura y el receptor en el que actúe.
	Ácido gama amino butírico (GABA)	La estimulación de sus receptores permite la entrada de cloro a la célula, causando ansiolisis.
	Dopamina	En el núcleo accumbens ayuda a etiquetar las sensaciones como positivas o negativas.
	Noradrenalina	Por medio de receptores $\beta$ 1 periféricos mantiene una actividad visceral de fondo. Sus homólogos centrales aumentan la actividad del córtex prefrontal. Los receptores $\beta$ 2 trabajan en sinergismo con el glutamato.
	Histamina	Puede trabajar en sinergismo con la serotonina y disminuir el miedo. La estimulación de sus receptores H1 puede causar respuestas relacionadas.
	Serotonina	Sus diferentes subtipos causan excitación, inhibición o activación de interneuronas inhibitorias.
	Oxido nítrico	Se relaciona con el miedo, causando excitación en el lado presináptico.
Neuromoduladores	Opiáceos	El opiáceo encefalina estimula receptores $\mu$ y causa estados de tranquilidad.
	Neuropéptido Y	Trabaja en sinergismo con los receptores metabotrópicos para glutamato tipo II reduciendo el miedo.
	Sustancia P	Actúa sobre sus receptores NK-1 causando la emoción.
	Colecistocinina	Al estimular sus receptores A y B provoca el miedo.
	Hormona liberadora corticotrópica	Refuerza las variaciones endocrinas, autonómicas, musculares y cognitivas propias del miedo.
	N-anadamida y aciletanolaminas	Estimula los receptores canabinoides, trabajan en paralelo con el glutamato, favoreciendo la presentación del miedo.
Receptores y canales iónicos	N metil D aspartato	Se conforma de subunidades NR2 y NR1, al liberarse del bloqueo del magnesio, permite el ingreso de calcio, que activa vías para los cambios a largo plazo.
	L alfa amino3 hidroxil 6 metil lisoxalol 4 propionato	También inicia una cadena de reacciones que conlleva a cambios funcionales. Éste y el anterior son estimulados por glutamato.
	Receptores metabotrópicos para glutamato	Son 8 subtipos con funciones que favorecen o inhiben la neurotransmisión. Se han encontrado en astrocitos.
	Canales para potasio dependientes de calcio	Modulan negativamente la excitación al permitir la salida de potasio.
	Canales para calcio dependientes de voltaje	Favorecen la entrada de calcio para la activación de enzimas y factores de transcripción.

Proteasas y sus sustratos	Proteasa tisular activadora de plasminógeno	Favorece la fosforilación de la subunidad NR2B. Activa el factor de crecimiento derivado del cerebro a partir de su precursor.
	Proteína activadora del receptor 1	Sustrato de proteasas que desbloquea el receptor NMDA del magnesio.
Factores de crecimiento	Factor de crecimiento derivado del cerebro	Enriquecen el ambiente neuronal. Los estados patológicos de miedo reducen este factor.
Esteroides	17β estradiol	Tiene efectos ansiolíticos al estimular receptores tipo A para GABA, y ayudar a la liberación del neuropéptido Y.
	Progesterona	Es convertida en alopregnenolona causando estimulación gabaérgica.
	Corticosterona	La estimulación de sus receptores en amígdala e hipocampo generan comportamientos de miedo.
Proteínas de densidad postsináptica	Proteínas con dominios PDZ	Sirven para localizar los receptores en la membrana celular.
Moléculas de adhesión	Neuroliginas	Permiten la unión de la membrana pre y postsináptica que estabiliza la sinapsis.

El genotipo puede predisponer para que algunos individuos tengan reacciones de miedo más exageradas que otros (3, 18). En ese sentido, en neuronas excitadoras del núcleo lateral de la amígdala se identificó un gen llamado *GRP* (Gastrin Release Protein), que codifica ARN mensajero para el péptido liberador de gastrina. Su acción se presentará en interneuronas gabaérgicas que contienen el receptor GrpR (Receptor para GRP), las cuales disminuirán la acción de las primeras (18) rebajando las reacciones de miedo. Por el contrario, hay otros genes predisponentes al miedo y a los trastornos relacionados, en su caso, se encuentra un gen hallado en la sustancia gris periacueductal, productor de una proteína asociada a la membrana que ayuda a regular el comportamiento de exploración. Esta proteína aumenta en animales con una conducta de baja exploración considerada miedosa (49). Con lo anterior, la relación de uno u otro gen con el miedo puede ser directa, siendo entonces, su actividad favorable o desfavorable para el miedo. Así mismo, la disminución de la actividad de algunos genes reguladores inclinan a sufrir ansiedad o depresión, como el caso del alelo 5HTTLPR que en hipocampo y amígdala

promueve la actividad del gen transportador de serotonina, *SLC6A4*, favoreciendo la transmisión serotoninérgica (82). Lo cual, además sugiere que cada sistema de neurotransmisión específico posee más de un gen relacionado. Pues, no sólo se encargan de producir las moléculas liberadas en la hendidura sináptica facultadas en la transmisión de célula a célula, sino que, además construyen toda la maquinaria molecular necesaria para establecer la funcionalidad neuronal y poder responder a las moléculas transmisoras.

## NEUROTRANSMISORES

La acetil colina puede producir excitación en las neuronas postsinápticas. Aunque su acción depende de dos factores, la primera estriba en el receptor al que se une, pudiendo ser muscarínicos o nicotínicos. La otra es qué tipo de neuronas activa, excitadoras o inhibitoras. En el caso del miedo, se encuentra en el hipocampo al subtipo M1 del receptor muscarínico, que bloquea la conductancia del K<sup>+</sup> al exterior de la célula, traducándose a nivel intracelular en una breve hiperpolarización seguida de una

lenta y gran despolarización (16, 83). Aquí disminuye la actividad motora debido a su acción en interneuronas gabaérgicas, pero no ocasiona comportamientos ansiosos (84), como se podría pensar al asociar ese efecto motor con conductas como el congelamiento; incluso, este comportamiento se ve disminuido en comparación con los animales del grupo control. Tal efecto muestra que la inhibición del subtipo M1 se encuentra implicada en la aparición de una hiperactividad motora general donde además repercute en las respuestas de tipo emocional. Igualmente, los receptores nicotínicos han sido relacionados con la disminución del miedo. A través de su canal facilita el ingreso de cationes como el  $\text{Na}^+$  que vuelve positivo el interior celular. Este hecho podría relacionarse con la aparición de la emoción. Sin embargo, las interneuronas colinérgicas estimulan a interneuronas gabaérgicas (efecto similar al encontrado con los receptores M1) que frenan la acción de neuronas de proyección excitatorias que van del núcleo basolateral al central en la amígdala (16).

El glutamato puede generar o disminuir los estados de miedo. No obstante, hay consenso entre varios autores en considerarlo como ansiogénico (40, 85, 86). Podríamos afirmar que ello depende de la estructura estimulada. Por ejemplo, en el núcleo accumbens, el glutamato por medio de los receptores N Metil D Aspartato -NMDA-, L Alfa amino 3 hidroxil 5 metil lisoxazol 4 propionato -AMPA- produce un efecto ansiolítico e hipofagia (73), ese hecho se presenta por conexiones con el hipotálamo y refieren la posibilidad de pasar repentinamente de un comportamiento de ingesta a respuestas frente a un peligro. Por otro lado, la estimulación del núcleo central desencadena una respuesta de sobresalto considerada como un comportamiento de miedo (51). Dicho en otras palabras, el papel del glutamato se podría resumir en una frase: "dime a quién estimulas y te diré qué haces". También existen receptores de tipo metabotrópicos para glutamato, que por medio de la activación de segundos

mensajeros ocasionan regulación de la actividad glutamatérgica y otros neurotransmisores, que a su vez, inician cambios en las respuestas neuronales a largo plazo (85).

El tema del ácido gama amino butírico -GABA-, revela mayor claridad acerca de su efecto. Sin importar cuál receptor estimule, A o B, causa ansiolisis. Al unirse con su receptor induce la entrada de cloro a la neurona, resultando en una hiperpolarización que impide la generación del potencial de acción (3, 18, 19, 34, 40, 87); por ello, se relaciona con la disminución del miedo al cesar la actividad de zonas relacionadas con él. En la amígdala, hay gran cantidad de interneuronas gabaérgicas, especialmente en el núcleo basolateral, lateral y central (12, 17, 51), las cuales secretan GABA hacia neuronas excitatorias de proyección dirigidas a otras áreas o núcleos y así evitar su labor de alarma hacia otras estructuras (51, 88).

La dopamina actúa como moduladora de la respuesta aprendida, en este caso, el congelamiento, causando su disminución al actuar en el núcleo accumbens (73). Dicha acción es una forma de modificar la ejecución de respuestas relacionadas con el miedo acomodando los movimientos a la circunstancia en concreto. Además muestra una función más general. El estímulo aversivo aumenta su liberación, ayudando a etiquetar las sensaciones con motivación positiva o negativa, y así, de acuerdo a esto, expresar conductas de acercamiento o huida (89).

La noradrenalina se considera importante para la actividad visceral de fondo presente en el miedo, debida a una excitación causada por los receptores  $\beta_1$  periféricos (90). Dichas fibras llegan al tracto solitario y el locus coeruleus y desde allí envían estimulación a la amígdala (26, 36, 90). A nivel central, su efecto no es claro, pues se ha observado compromiso tanto en conductas relacionadas con el miedo como en aquellas que no. El receptor  $\beta_2$  puede ocasionar estados afectivos negativos (26),

trabajando en sinergismo con el glutamato en aquellas neuronas que poseen receptores para ambos (36). Sin embargo, la estimulación de receptores  $\beta 1$  en el córtex prefrontal contribuye a la regulación del miedo aprendido a través de la conexión con interneuronas gabaérgicas de la amígdala (91). Por consiguiente, cumple la misma afirmación hecha para el glutamato.

Algunos autores reportaron que la histamina en conjunto con la serotonina reduce la expresión de respuestas motivacionales en ambientes novedosos (65, 92). Debido a esto, un estímulo novedoso hace que en el hipocampo, la histamina endógena decrezca y la emotividad aumente. Mientras tanto, otros reportan que frente a un estímulo novedoso la histamina reduce el comportamiento de inspección, por estimulación de receptores H1 más que H2, pues parece ser, que los receptores H2 no cumplen ninguna función en la inhibición de reconocimiento de objetos novedosos (93). Lo anterior pone en un plano contradictorio la acción histaminérgica, y muestra que la consecuencia fisiológica de la sustancia depende no sólo del lugar en que se encuentra, sino también, con cuáles otras moléculas actúan en paralelo.

Al igual que con otros neurotransmisores el resultado de la serotonina depende del tipo de receptor activado. Los receptores para serotonina (5-HT) son 7 tipos (94). El tipo 5-HT<sub>4</sub> disminuye las corrientes de K<sup>+</sup>, lo que incrementa la duración de la espiga y la excitación neuronal, y con ello, potenciar las sinapsis que participan en la emoción (94). Los subtipo 5-HT<sub>1A</sub> causan por sí solos inhibición que a nivel de hipocampo deprimen la actividad y trabajan como sustancia tranquilizante (71, 82, 95, 96). Los subtipos 5-HT<sub>2</sub> producen excitación, pero éstos están presentes en neuronas gabaérgicas causando un efecto similar a los receptores pasados (24, 82).

El óxido nítrico –ON– es un mensajero retrogrado, que en la amígdala es importante para la activación del lado presináptico para que se dé la liberación de más vesículas sinápticas (25).

Su actividad genera la emoción por provocar la liberación de neurotransmisores excitatorios desde la neurona presináptica. Es sintetizado por las enzimas óxido nítrico sintetasas –NOS–, que convierten la L-arginina en L-citrulina, saliendo el NO (97). Existen dos isoformas de la enzima, vascular y nerviosa. En ratas la inhibición no selectiva de ésta se relaciona con ansiolisis, por ello no puede afirmarse cuál de los dos tipos de enzimas produce el efecto o si éste es llevado a cabo por ambas (25).

Con ambos contrastes (despolarización o hiperpolarización) los neurotransmisores encuentran a sus receptores y ejercen cambios en comportamiento electroquímico de la neurona. Su actuación viene a dar, en últimas, por el subtipo de receptor que es estimulado. Esto lleva a pensar que al hablar sobre algún caso de configuración neuronal, como por ejemplo el miedo, la correlación de un neurotransmisor no puede ser vista únicamente desde la molécula como un efector aislado. En vez de ello, se debe hablar en términos de un proceso en curso que implica varias moléculas, donde el neurotransmisor sirve como especificador de la respuesta electroquímica al unirse con sus receptores y demarcar qué cambio se va a presentar en el comportamiento de las células presentes en la sinapsis. Asimismo, la relación entre los diversos neurotransmisores es estrecha y la actividad de las poblaciones neuronales depende de la sumatoria en los efectos que cada uno causa, por ello, cada respuesta neuronal es contextualizada por la interactividad del conjunto de acciones transmisoras y no viene a ser la actividad solamente de una de ellas.

## NEUROMODULADORES

Dentro de los neuromoduladores encontramos los opiáceos, sustancias que mantienen un estado de tranquilidad. La actividad opiácea se perturba cada vez que ocurren eventos de estrés, pues, se frena su liberación y acción en neuronas sensibles (3, 61, 98). Tal efecto

se consigue cuando las sustancias se unen a los receptores  $\mu$  (61, 98). Singularmente, la estimulación de los receptores presinápticos  $\mu$  inhibe la liberación de glutamato desde el núcleo basolateral al central. Dicha estimulación es llevada a cabo por la encefalina liberada en los núcleos amigdalinos, núcleo del lecho de la estría terminal e hipotálamo que conectan con el núcleo basolateral (51). De este modo la unión al receptor  $\mu$  modula la actividad neurotransmisora a través de una retroalimentación sobre la neurona presináptica. Es decir, al causar una influencia en la concentración iónica contribuye a regular la actividad celular. Otro péptido opiáceo que interviene en condiciones estresantes es la nociceptina u orfanina. Ésta se liga a su receptor acoplado a proteína G que al ser activado aumenta la salida de  $K^+$  desde la neurona al líquido extracelular. La salida del ión atenúa la despolarización celular al reducir el número de cargas positivas intracelulares (27).

Ese evento reductor de miedo también es realizado por el neuropéptido Y al trabajar en sinergismo con los receptores metabotrópicos glutamatérgicos tipo II (85). En cambio, la sustancia P actúa como generadora de comportamientos de miedo al unirse a sus receptores NK-1 (17, 40). Igualmente, la colecistocinina a través de sus receptores A y B ejerce la misma acción ansiogénica (99).

La hormona liberadora corticotrópica - HLC-, refuerza las variaciones endocrinas, autonómicas, musculares y cognitivas propias del miedo (17, 100). Los circuitos de HLC se ubican en gran cuantía en hipotálamo y amígdala (17). Si bien es claro que ésta tiende a generar miedo, no hay concordancia en el grado de activación conductual derivado, pues mientras unos investigadores reportan que aumenta el congelamiento y disminuye la actividad motora (88), otros la relacionan con hiperexcitación motora (17). Sin embargo, este tipo de acción es el resultado de la disminución de la transmisión gabaérgica en la amígdala, producto de la ocurrencia de un estímulo estresante (88).

Los receptores para canabinoides son estimulados intrínsecamente por N-anadamida y aciletanolaminas (86). Se ha visto que la inhibición de la ácido graso amida hidrolasa, enzima que degrada estos compuestos, favorece la ansiogénesis, ya que tales moléculas transmisoras reducen la acción gabaérgica en el córtex prefrontal y ganglios basales, y por el contrario, refuerzan la acción del glutamato (86, 101). En adición, sus receptores moderan la actividad de kinasas y fosfatasa, estableciendo una relación recíproca entre fosforilación y desfosforilación; ambos responsables de la activación o inactivación de canales iónicos, factores de transcripción e histonas, que pueden conllevar una mayor prolongación o frecuencia de despolarización, o a la síntesis de nuevas proteínas (101). Otros autores reportan que su acción debilita las sinapsis, al reducir el flujo intracelular de  $Ca^{2+}$ , lo que favorece así la acción de fosfatasa que inactivan las kinasas responsables de la activación de la maquinaria nuclear responsable de la transcripción (102).

## CANALES IÓNICOS Y RECEPTORES

El glutamato puede actuar mediante receptores ionotrópicos y metabotrópicos. Algunos de los receptores ionotrópicos para glutamato son los NMDA y AMPA. La acción del receptor NMDA, requiere de la unión del glutamato, y además, que a nivel de la neurona postsináptica haya una despolarización parcial, ya que de lo contrario, no se desbloqueará el canal del receptor que se encuentra obstruido por el  $Mg^{2+}$ . Este desbloqueo temporal deja ingresar iones  $Ca^{2+}$  a la neurona y accionar las cadenas de reacciones que conllevan a los cambios a largo plazo en la función celular (19, 103). Este receptor se conforma de subunidades NR1 y NR2 (104, 105). La primera actúa como canal, y la segunda como puerta reguladora de éste (104, 105). La subunidad NR2, a diferencia de la NR1, posee varios genes relacionados, dando como resultado la expresión de varias isoformas.

Particularmente, la isoforma NR2B se caracteriza por presentar potenciales postsinápticos más altos y por ello ha llevado a relacionarla con la plasticidad requerida para los aprendizajes del miedo (104). El otro receptor es AMPA, que también trabaja en los cambios a largo plazo requeridos para el aprendizaje del miedo (48, 106-108). Sus subunidades proteicas son GluR 1,2,3,4 (48, 106-108). Distintas configuraciones de estas subunidades son ejecutadas durante la vida del organismo, lo cual, hace la conformación del receptor y su cantidad fijada en la membrana dependiente de actividad. Es decir, la frecuente activación celular conlleva a una modificación en la configuración y número de receptores aumentando la superficie para la unión de neurotransmisor (43, 106, 107). Esos cambios permiten visualizar la particularidad de cada organismo reflejada a nivel fisiológico, pues, las variaciones en la estructura de los receptores son leves modificaciones que influyen en la funcionalidad neuronal de la emoción. Pero sus cambios moleculares se ven influidos por otro tipo de receptores que repercuten mediante su acción a los receptores ionotrópicos.

Los receptores metabotrópicos para glutamato son ocho subtipos distribuidos en tres grupos. Los del grupo I -mGlu1 y mGlu5- actúan a través de la vía de la fosfolipasa C, se encuentran alrededor de los receptores NMDA tanto pre como postsinápticamente. Trabajan en conjunto con ellos produciendo excitación neuronal (85, 109). De esta forma, participan en el miedo y en el aprendizaje relacionado (85, 109). Los del grupo II -mGlu2 y mGlu3- se ubican en neuronas gabaérgicas, serotoninérgicas, dopaminérgicas y noradrenérgicas, con lo que, regulan la acción del glutamato por neuronas que contienen otros neurotransmisores (85). Se ubican a nivel postsináptico cerca de los canales para  $K^+$  y  $Ca^{2+}$ . En la neurona presináptica disminuyen la liberación del neurotransmisor (85). Intracelularmente, su acción se presenta a través de la enzima adenil ciclasa. Además,

también se halla en los astrocitos, donde mGlu3 contribuye a la recaptación de glutamato de las hendiduras sinápticas (85). Los del grupo III -mGlu 4,6,7,8- se ubican cerca de la unión de la vesícula sináptica con la membrana celular, su activación conduce a la disminución en la liberación de glutamato, serotonina, GABA y dopamina, al evitar la fusión de la vesícula sináptica con la membrana plasmática (85).

Los canales de potasio dependientes de calcio regulan negativamente la excitación neuronal a partir del calcio ingresado momentáneamente producto de una despolarización intensa. Su actividad ayuda a revertir la carga positiva sucedida en la neurona (110). Por su parte, los receptores para  $Ca^{2+}$  dependientes de voltaje se encuentran implicados en los cambios a largo plazo presentes en el aprendizaje. Al igual que NMDA favorece la entrada de calcio para la activación de quinasas y factores de transcripción (35, 103, 111). Otros sugieren que estos receptores pueden mediar un aprendizaje de extinción, que modifica la asociación aprendida, anticipadora inicial de la amenaza por una nueva asociación que beneficia la ansiolisis. Tales cambios, afirman, se realizan de manera independiente a los receptores NMDA (11).

Cada sistema de neurotransmisión puede modularse así mismo. Respuestas iniciadas por el neurotransmisor y demarcadas por sus receptores igualmente son graduadas por moléculas también situadas en la membrana neuronal y glial. Éstas pueden ser receptores o canales. Cada componente canal o receptor, sin importar como se comporten bien sea activando o inhibiendo, dependen el uno del otro para su actividad e invertir el efecto inicial desencadenado por el contrario. Así no se da ninguna preferencia a que una sustancia, sin importar el tipo, trabaje más que otras; sino más bien es un proceso donde la actividad neuronal es resultado de la acción paralela de varios tipos de receptores y canales con acciones inversas.

## PROTEASAS Y SUS SUSTRATOS

La proteasa tisular activadora de plasminógeno, es una proteasa de serina, sintetizada en neuronas. Es secretada luego de la despolarización (112). Favorece la fosforilación de la subunidad NR2B de los receptores NMDA desencadenando su activación al igual que contribuye a la unión del receptor con la proteína PSD 95 para fijarlo a la membrana celular (112). Se ha reconocido su función para el aprendizaje y memoria, así como, para las respuestas frente a estímulos aversivos siendo identificada su acción tanto en el hipocampo como en la amígdala (112). Al ocurrir este fenómeno se potencian cambios en la funcionalidad sináptica a largo plazo, y la respuesta en condiciones de estrés. Esta enzima además es importante para la activación del factor de crecimiento derivado del cerebro a partir de su precursor (112-114). La relación entre varias moléculas es un acontecimiento ineludible a la hora de explicar la actividad intracelular. En conjunto cada cambio llevado a cabo por una sustancia se suma a la consecuencia final, en este caso la activación y apertura del receptor NMDA. Es por ello que una proteasa puede contribuir a facilitar los cambios temporales que se dan sobre las subunidades proteicas de algunos receptores aumentando en condiciones de amenaza.

Por otra parte las proteínas G acopladas a receptores NMDA están también asociadas con la actividad de proteasas. Específicamente, la proteína activadora del receptor 1, miembro de un grupo de cuatro proteínas G, sirve como sustrato para proteasas, contribuyendo al desbloqueo temporal por parte del  $Mg^{2+}$  de los receptores NMDA para facilitar la entrada de calcio (113). La proteólisis ocurrida por una u otra vía es el producto de acontecimientos previos en la célula y garantiza distintas formas de activación de NMDA. El conjunto de procesos bioquímicos alternos encaminados a un mismo resultado, indican la importancia de los receptores NMDA en los cambios funcionales de la célula a lo largo de la vida, es posible que por

eso haya mecanismos de acción aparentemente redundantes pero que en últimas aumentan la probabilidad de participación de moléculas en concreto indispensables.

## FACTORES DE CRECIMIENTO

Las neurotrofinas son proteínas que trabajan en la actividad física, emocional y cognitiva, enriqueciendo el ambiente neuronal. Ésto mejora la transmisión sináptica (115). Aquí encontramos el factor neurotrópico derivado del cerebro, que se une a su receptor TrKB (67, 115-117). A nivel presináptico su acción favorece la actividad de la enzima glutamina deshidrogenasa encargada de la síntesis de glutamato, fortaleciendo la transmisión glutamatérgica. Eso lo relaciona con procesos de aprendizaje contextual mediados por el hipocampo y parece ejercer su acción en recuerdos activos (lo que se recuerda en un momento) o en la formación de nuevas memorias. A su vez aumenta la actividad motora por favorecer el crecimiento de circuitos serotoninérgicos y dopaminérgicos. En cambio, la transmisión inhibitoria mediada por el GABA restringe su acción. El miedo en estado patológico disminuye este factor, alterando el crecimiento de estas redes (115).

## ESTEROIDES

Entre los esteroides se encuentran aquellos que provocan aumento o reducción de la emoción. El  $17\beta$  estradiol tiene efectos ansiolíticos por activación sinérgica del receptor A para GABA; y a su vez, estimula la liberación de neuropéptido Y (71). La progesterona al igual que su molécula contraparte causa estimulación gabadérgica en el circuito corticolímbico, en donde es convertida en alopregnenolona por la enzima  $5\alpha$ -reductasa tipo I. Ésta promueve una respuesta neuronal dependiente de receptores tipo A para GABA, lo cual termina por hiperpolarizar la célula nerviosa (87, 118). Por otro lado, el cortisol es otro esteroide que

aumenta normalmente en los períodos de actividad de cada especie (100). Esta hormona cruza la barrera hematoencefálica y encuentra sus receptores en la amígdala e hipocampo (3, 52, 66, 95, 100, 119). La estimulación de su receptor genera comportamientos de miedo y estrés como el congelamiento (52, 120). A niveles normales, reduce la neurotransmisión gabaérgica, serotoninérgica y altera la citoarquitectura celular. Tal alteración mejora la conectividad celular, con el consecutivo aumento de las reacciones conductuales frente a estímulos particulares, y su actividad simpática y endocrina de base (88, 95, 96, 112, 119, 121). Es por eso que varios autores han hallado una relación positiva entre el nivel plasmático de corticosterona y los comportamientos de valoración del riesgo (95, 100, 122). A pesar de esto, otro estudio no reporta una relación entre la activación del eje HHA y las respuestas conductuales en ambientes novedosos, y su razón es que las vías nerviosas responsables de la activación del eje sufren un fenómeno de habituación, dejando de responder ante el estímulo aversivo luego de un tiempo de estimulación constante (123). La presencia de receptores para glucocorticoides en las mismas neuronas de la amígdala e hipotálamo permite modular la actividad de HLC por medio del bloqueo de receptores para HCL (17).

### **PROTEÍNAS DE DENSIDAD POSTSINÁPTICA Y DE ADHESIÓN CELULAR**

Es un espesamiento submembranoso postsináptico del citoesqueleto, formado por proteínas que poseen un dominio en común llamado PDZ -PSD 95, SAP 90, proteína HOMER- conocidas también como proteínas de andamiaje. Sirven para localizar en la membrana postsináptica los receptores, mediante una unión a través de enlaces peptídicos. También es importante tener en cuenta que la adhesión entre la membrana pre y postsináptica y el ensamblaje de componentes de zonas activas como moléculas de adhesión, receptores, enzimas,

proteínas citoesqueléticas, etc., y PSD 95 sobre cada membrana, conduce a la unión sináptica, necesaria para una buena comunicación interneuronal (124). Unido a esas moléculas de andamiaje se hallan entonces las neuroliginas, que actúan como proteínas de adhesión celular entre la membrana pre y post sináptica. Ese evento ayuda a mantener las sinapsis y las capacita como inhibitorias o excitatorias, estables o transitorias, facilitadoras o depresoras. La efectividad del establecimiento citocelular depende de la actividad sináptica (125-127), y propicia una funcionalidad que puede generar, incorporar y regular neuronalmente el miedo y sus aprendizajes relacionados.

### **CONCLUSIÓN**

Con lo anterior, queda mostrado que el miedo puede ser descrito a partir de un patrón de respuestas fisiológicas que atañen al organismo en conjunto. La coordinación funcional de todos los sistemas que lo conforman, dan la base de aquello que lo define como un fenómeno específico. Dicho de otra forma, el miedo es el producto de una configuración orgánica propia, que implica el funcionamiento de las estructuras que lo componen. Entre los sistemas se hace énfasis en el nervioso por su relación directa con los eventos sensoriales y motrices del miedo. Los acontecimientos que entrañan su biología se fundamentan en un entretejido celular comunicado bioquímicamente, donde cada molécula tiene su actividad característica como transmitir, modular, recibir, modificar la configuración molecular, conducir y sostener; la suma de sus acciones construye la dinámica biológica. Su ocurrencia pone en marcha las estructuras anatómicas del sistema nervioso para que bajo su propiedad de conexión intrincada, se dé el estado y la respuesta resultante. La actividad de las células de la amígdala, evocada por las cortezas sensoriales y estructuras subcorticales como el tálamo, se ha asociado con la extensión de la actividad a otras áreas después de identificar el estímulo



aversivo, desencadenando un estado de alerta que prepara al organismo a huir o luchar. Ahí la situación es desglosada en estímulos concretos y se establece la relación con otros en el mismo escenario. Esas acciones se llevan a cabo por estructuras como la corteza cingulada, prefrontal, entorrinal, perirrinal, hipocampo y la misma amígdala. Luego de ello, se determina si la amenaza en realidad corresponde a un peligro o si, por el contrario, es necesaria una modulación de la respuesta. Aquí es importante el comparar con memorias existentes la novedad o familiaridad del peligro y especificar si la amenaza es motivo de alarma. La intensificación o detención de la acción motora es el producto final de esta dinámica nerviosa, rescatando la participación de estructuras como hipotálamo, sGPA y colículo superior, entre otras. Por ello, esa capacidad emocional, además, puede ser regulada por mecanismos enmarañados en la misma funcionalidad, que ocurren paralelos a los de su generación. Este hecho orienta a que el miedo se dé donde tiene que ser y no, como ocurre en trastornos relacionados, de forma incongruente con la situación. Así, se modula el miedo y se especifica la capacidad reactiva ante situaciones de peligro y novedad determinadas, que en el momento hayan sido verificadas como tal.

Aún falta mucho por estudiar acerca de la neurobiología del miedo y más cuando se propone como una dinámica funcional. No es suficiente referirse a una molécula o estructura anatómica para explicarlo. En la medida en que se descubran nuevos mecanismos serán complementados las causas de la emoción y se pondrán en evidencia los cambios sucedidos en estados anormales. Todo esto irá siendo

más esclarecido con el desarrollo de fármacos agonistas y antagonistas específicos que permitan mucha más selectividad por la molécula a evaluar. Al conseguir esto, se encontrarán mecanismos alternos, o simplemente no existen, que pudieran ser marcados por las circunstancias, como por ejemplo, una acción diversa de estructuras y moléculas para un estímulo familiar repentino o inusual en comparación con un estímulo totalmente novedoso. Así mismo, puede realizarse comparación entre individuos expuestos y no expuestos previamente a las circunstancias aversivas, observando si los sucesos difieren en la primera exposición y la segunda; pues, los aprendizajes influyen en la reactividad del organismo a los estímulos conocidos; además, es necesario establecer comparaciones entre especies desde un punto de vista morfofisiológico. Por otro lado, es importante utilizar estímulos aversivos de distintas modalidades, ya que en las metodologías de los estudios es común la utilización del shock eléctrico pareado con timbres. Sin embargo, es necesario esclarecer si frente a distintos estímulos ocurra lo mismo, puesto que sería posible que la reacción frente a un shock eléctrico (estímulo que hace contacto directo con el animal) sea más intensa o marcada respecto a un estímulo olfativo o visual (que sugiera una presencia pero a mayor distancia del animal). También sería interesante observar, si entre tales estímulos las respuestas son modificadas de acuerdo con la forma como sean combinados. Todo lo anterior nos indica que es probable que la funcionalidad nerviosa o el miedo sea sumamente moldeable a cada circunstancia en particular, y tal propiedad, pueda llevar a explicar la variabilidad en grado o intensidad.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Lorenz K. Sobre la agresión el pretendido mal. 7a edición. Viena: Siglo XXI editores; 1963.
2. Carthy M. La conducta de los animales. 1ra edición. Londres: Salvat; 1964.
3. Kalin NH. Neurobiología del miedo. *Sci Am* 1993;268(5):94-101.
4. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Neurociencia y conducta. 1ra edición. Madrid: Prentice Hall; 1995. pp. 635-652.
5. Ginas RR. El cerebro y el mito del yo. 1ra edición. Bogotá: Norma; 2003. pp.181-201.
6. Pinel JPJ. Biopsicología. 4a edición. Madrid: Prentice Hall; 2001. pp. 542-556.
7. Izquierdo A, Murray EA. Combined Unilateral Lesions of the Amygdala and Orbital Prefrontal Cortex Impair Affective Processing in Rhesus Monkeys. *J Neurophysiol* 2004;91:2023-2039.
8. Guimarães-Costa R, Guimarães-Costa MB, Pippa-Gadioli L, Weltson A, Ubiali WA, Paschoalin- Maurin T, et al. Innate defensive behaviour and panic-like reactions evoked by rodents during aggressive encounters with Brazilian constrictor snakes in a complex labyrinth: Behavioural validation of a new model to study affective and agonistic reactions in a prey versus predator paradigm. *J Neurosci Methods* 2007;165:25-37.
9. Macri S, Pasquali P, Bonsignore LT, Pieretti S, Cirulli F, Chiarotti F, et al. Moderate Neonatal Stress Decreases Within-Group Variation in Behavioral, Immune and HPA Responses in Adult Mice. *PLoS One* 2007;10:e1015.
10. Christensen JW, Rundgren M. Predator odour *per se* does not frighten domestic horses. *J. Appl Anim* 2007;112(1-2):136-145.
11. Abek K, Niikura Y, Misawa M. The Induction of Long-Term Potentiation at Amygdalo-Hippocampal Synapses *in Vivo*. *Biol Pharm Bull* 2003;26(11):1560-2
12. Carlson NR. Fisiología de la conducta. 6a edición. Barcelona: Ariel Neurociencia; 1999. pp. 405-430.
13. Barlow DH, Durand VM. Psicopatología. 3ra edición. Massachusetts: Paraninfo; 2003. pp. 63-67.
14. Netter F, Craig J, Perkins J, Hansen J, Koeppen B. Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology. New Jersey: Icon Custom Communication; 2002. p. 69.
15. Kiernan JA. El sistema nervioso humano. 7a edición. Washington: McGraw- Hill / Interamericana; 1998. pp. 307-311.
16. Zhu PJ, Stewart RR, McIntosh JM, Weight FF. Activation of Nicotinic Acetylcholine Receptors Increases the Frequency of Spontaneous GABAergic IPSCs in Rat Basolateral Amygdala Neurons. *J Neurophysiol* 2005;94:3081-3091.
17. Talarovicova A, Krskova L, Kiss A. Some Assessments of the Amygdala Role in Suprahypothalamic Neuroendocrine Regulation: A Minireview. *Endocr Regul* 2007;41:155-162.
18. Shumyatsky GP, Tsvetkov E, Malleret G, Vronskaya S, Hatton M, Hampton L, et al. Identification of a signaling network in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear. *Cell* 2002;111(6):905-918.
19. Vaas R. Neurobiología del miedo. *Mente y cerebro* 2002;1:56-63.

20. Lehmann H, Treit D, Parent MB. Spared Anterograde Memory for Shock-Probe Fear Conditioning After Inactivation of the Amygdala. *Learn Mem* 2003;10:261-269.
21. Bauman MD, Lavenex P, Mason WA, Capitanio JP, Amaral DG. The Development of Mother–Infant Interactions after Neonatal Amygdala Lesions in Rhesus Monkeys. *J Neurosci*. 2004;24(3):711-721.
22. Malin ML, McGaugh JL. Differential involvement of the hippocampus, anterior cingulate cortex, and basolateral amygdala in memory for context and footshock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:1959-1963.
23. Bishop SJ. Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends Cogn Sci* 2007;11:307-316.
24. Brandao ML, Zanoveli JM, Ruiz-Martínez RC, Oliveira LC, Landeira-Fernández J. Different patterns of freezing behavior organized in the periaqueductal gray of rats: Association with different types of anxiety. *Behav Brain Res* 2008;188:1-13.
25. Calixto AV, Duarte FS, Moraes CKL, Faria MS, De Lima TCM. Nitric oxide involvement and neural substrates of the conditioned and innate fear as evaluated in the T-maze test in rats. *Behav Brain Res* 2008;189:341-349.
26. Deyama S, Katayama T, Ohno A, Nakagawa T, Kaneko S, Yamaguchi T, et al. Activation of the beta-Adrenoceptor–Protein Kinase A Signaling Pathway within the Ventral Bed Nucleus of the Stria Terminalis Mediates the Negative Affective Component of Pain in Rats. *J Neurosci* 2008;28(31):7728-7736.
27. Meis S, Bergado-Acosta JR, Yanagawa Y, Obata K, Stork O, Munsch T. Identification of a Neuropeptide S Responsive Circuitry Shaping Amygdala Activity via the Endopiriform Nucleus. *PLoS One* 2008;3(7):e2695.
28. Madan V, Brennan FX, Mann GL, Horbal AA, Dunn GA, Ross RJ, et al. Long-term effect of cued fear conditioning on REM sleep microarchitecture in rats. *Sleep* 2008;31(4):497-503.
29. Phillips ML, Young AW, Scott SK, Calder AJ, Andrew C, Giampietro V, et al. Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proc R Soc Lond B* 1998;265:1809-1817.
30. Kishioka A, Fukushima F, Ito T, Kataoka H, Mori H, Ikeda T, et al. A Novel Form of Memory for Auditory Fear Conditioning at a Low-Intensity Unconditioned Stimulus. *PLoS One* 2009;4(1):e4157.
31. Levita L, Hare TA, Voss HU, Glover G, Ballon DJ, Casey BJ. The bivalent side of the nucleus accumbens. *Neuroimage* 2009;44:1178-1187.
32. Sevelinges Y, Gervais R, Messaoudi B, Granjon L, Mouly AM. Olfactory fear conditioning induces field potential potentiation in rat olfactory cortex and amygdala. *Learn Mem* 2004;11:761-769.
33. LeDoux JE, Farb C, Ruggiero DA. Topographic Organization of Neurons in the Acoustic Thalamus That Project to the Amygdala. *J Neurosci* 1990;10(4):1043-1054.
34. LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM. The Lateral Amygdaloid in Fear Conditioning Nucleus. *J Neurosci* 1990;10(4):1062-1069.
35. Weisskopf MG, Bauer EP, LeDoux JE. L-Type Voltage-Gated Calcium Channels Mediate NMDA Independent Associative Long-Term Potentiation at Thalamic Input Synapses to the Amygdala. *J Neurosci* 1999;19(23):10512-10519.
36. Huang YY, Martin KC, Kandel ER. Both Protein Kinase A and Mitogen-Activated Protein Kinase Are Required in the Amygdala for the Macromolecular Synthesis- Dependent Late Phase of Long-Term Potentiation. *J Neurosci* 2000;20(17):6317-6325.

37. Apergis-Schoute AM, Debiec J, Doyère V, LeDoux JE, Schafe GE. Auditory Fear Conditioning and Long-Term Potentiation in the Lateral Amygdala Require ERK/MAP Kinase Signaling in the Auditory Thalamus: A Role for Presynaptic Plasticity in the Fear System. *J Neurosci* 2005;25:5730-5739.
38. Pan BX, Vautier F, Ito W, Bolshakov VY, Morozov A. Enhanced Cortico-amygdala Efficacy and Suppressed Fear in Absence of Rap1. *J Neurosci* 2008;28(9):2089-2098.
39. LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P, and Reis DJ. Different Projections of the Central Amygdaloid Nucleus Mediate Autonomic and Behavioral Correlates of Conditioned Fear. *J Neurosci* 1988;8:2517-2529.
40. Shimizu G, Nobre MJ, Carvalho MC, Brandão ML. Substance P injected into the dorsal periaqueductal gray causes anxiogenic effects similar to the long-term isolation as assessed by ultrasound vocalizations measurements. *Behav Brain Res* 2007;187:301-307.
41. Takahashi LK, Chan MM, Pilar ML. Predator odor fear conditioning: Current perspectives and new directions. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(7):1218-1227.
42. Nader K, Majidishad P, Amorapanth P, LeDoux JE. Damage to the Lateral and Central, but Not Other, Amygdaloid Nuclei Prevents the Acquisition of Auditory Fear Conditioning. *Learn Mem* 2001;8:156-163.
43. Humeau Y, Reisel D, Johnson AW, Borchardt T, Jensen V, Gebhardt C, et al. A Pathway-Specific Function for Different AMPA Receptor Subunits in Amygdala Long-Term Potentiation and Fear Conditioning. *J Neurosci* 2007;27(41):10947-10956.
44. Álvarez RP, Biggs A, Chen G, Pine DS, Grillon C. Contextual Fear Conditioning in Humans: Cortical-Hippocampal and Amygdala Contributions. *J Neurosci* 2008;28(24):6211-6219.
45. Wilensky AE, Schafe GE, LeDoux JE. Functional Inactivation of the Amygdala before But Not after Auditory Fear Conditioning Prevents Memory Formation. *J Neurosci* 1999;19:1-5.
46. Wilensky AE, Schafe GE, LeDoux JE. The Amygdala Modulates Memory Consolidation of Fear-Motivated Inhibitory Avoidance Learning But Not Classical Fear Conditioning. *J Neurosci* 2000;20:7059-7066.
47. Wilensky AE, Schafe GE, Kristensen MP, LeDoux JE. Rethinking the Fear Circuit: The Central Nucleus of the Amygdala Is Required for the Acquisition, Consolidation, and Expression of Pavlovian Fear Conditioning. *J Neurosci* 2006;48:12387-12396.
48. Feyder M, Wiedholz L, Sprengel R, Holmes A. Impaired associative fear learning in mice with complete loss or haploinsufficiency of AMPA GluR1 receptors. *Front Behav Neurosci* 2007;1:1-4.
49. Nelovkov A, Sütt S, Raud S, Vasar E, Köks S. Screen for genes in periaqueductal grey of male Wistar rats related to reduced exploratory activity in the elevated plus-maze. *Behav Brain Res* 2007;183:8-17.
50. Baratta MV, Lucero TR, Amat J, Watkins LR, Maier SF. Role of the ventral medial prefrontal cortex in mediating behavioral control-induced reduction of later conditioned fear. *Learn Mem* 2008;15:84-87.
51. Cabral A, Ruggiero RN, Nobre MJ, Brandão ML, Castilho VM. GABA and opioid mechanisms of the central amygdala underlie the withdrawal-potentiated startle from acute morphine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;12:1-47.
52. Kolber BJ, Roberts MS, Howell MP, Wozniak DF, Sands MS, Muglia LJ. Central amygdala glucocorticoid receptor action promotes fear-associated CRH activation and conditioning. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(33):12004-12009.
53. Vidal-González I, Vidal-González B, Rauch SL, Quirk GJ. Microstimulation reveals opposing influences of prelimbic and infralimbic cortex on the expression of conditioned fear. *Learn Mem* 2006;13:728-733.

54. Smith CD, Lonstein JS. Contact with infants modulates anxiety-generated *c-fos* activity in the brains of postpartum rats. *Behav Brain Res* 2008;190:193-200.
55. Runyan JD, Moore AN, and Dash PK. A Role for Prefrontal Cortex in Memory Storage for Trace Fear Conditioning. *J Neurosci* 2004; 24:1288-1295.
56. Blum S, Runyan JD, Dash PK. Inhibition of prefrontal protein synthesis following recall does not disrupt memory for trace fear conditioning. *BMC Neurosci* 2006;7(67):1-10.
57. Kalisch R, Holt B, Petrovic P, De Martino B, Klöppel S, Büchel C, et al. The NMDA Agonist D-Cycloserine Facilitates Fear Memory Consolidation in Humans. *Cereb Cortex* 2009;19:187-196.
58. Maroun M, Richter-Levin G. Exposure to Acute Stress Blocks the Induction of Long-Term Potentiation of the Amygdala–Prefrontal Cortex Pathway *In Vivo*. *J Neurosci* 2003;23(11):4406-4409.
59. Pezze MA, Bast T, Feldon J. Significance of Dopamine Transmission in the Rat Medial Prefrontal Cortex for Conditioned Fear. *Cereb Cortex* 2003;13:371-380.
60. Hebert AE, Dash PK. Plasticity in the Entorhinal Cortex Suppresses Memory for Contextual Fear. *J Neurosci* 2004;24(45):10111-10116.
61. Zubieta JK, Ketter TA, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Young EA, et al. Regulation of Human Affective Responses by Anterior Cingulate and Limbic  $\mu$ -Opioid Neurotransmission. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1145-1153.
62. Berthoz S. La alexitimia. *Mente y cerebro* 2005;10:36-39.
63. Furtak SC, Allen TA, Brown TH. Single-Unit Firing in Rat Perirhinal Cortex Caused by Fear Conditioning to Arbitrary and Ecological Stimuli. *J Neurosci* 2007;27(45):12277-12291.
64. Maren S, Fanselow MS. Synaptic Plasticity in the Basolateral Induced by Amygdala Hippocampal Formation Stimulation in viva. *J Neurosci* 1995;15(11):7546-7564.
65. Klemenhagen KC, Gordon JA, David DJ, Hen R, Gross CT. Increased Fear Response to Contextual Cues in Mice Lacking the 5-HT<sub>1A</sub> Receptor. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:101-111.
66. Fujio J, Hosono H, Ishiguro K, Ikegami S, Fujita SC. Tau phosphorylation in the mouse brain during aversive conditioning. *Neurochem Int* 2007;51:200-208.
67. Heldt SA, Stanek L, Chhatwal JP, Ressler KJ. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry* 2007;12:656-670.
68. Sananbenesi F, Fischer A, Wang X, Schrick C, Neve R, Radulovic J, et al. A hippocampal Cdk5 pathway regulates extinction of contextual Fear. *Nat Neurosci* 2007;10(8):1012-1019.
69. Bergado-Acosta JR, Sangha S, Narayanan RT, Obata K, Pape HC, Stork O. Critical role of the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase in consolidation and generalization of Pavlovian fear memory. *Learn Mem* 2008;15:163-171.
70. Farioli-Vecchioli S, Saraulli D, Costanzi M, Pacioni S, Cina I, Aceti M, et al. The Timing of Differentiation of Adult Hippocampal Neurons Is Crucial for Spatial Memory. *PLoS Biol* 2008;6:2188-2204.
71. Olivera-López JI, Molina-Hernández M, Téllez-Alcántara NP, Jaramillo MT. Estradiol and neuropeptide Y (intra-lateral septal) reduce anxiety-like behavior in two animal models of anxiety. *J Peptides* 2008;2:1-25.
72. Kitabatake Y, Hikida T, Watanabe D, Pastan I, Nakanishi S. Impairment of reward-related learning by cholinergic cell ablation in the striatum. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(13):7965-7970.

73. Fraga Lopes AP, Cunha IC, Murilo Steffens S, Feraz A, Cordova Vargas J, Monteiro de Lima TC, et al. GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> agonist microinjections into medial accumbens shell increase feeding and induce anxiolysis in an animal model of anxiety. *Behav Brain Res* 2007;184(2):142-149.
74. Schafe GE, Doye`re V and LeDoux JE. Tracking the Fear Engram: The Lateral Amygdala Is an Essential Locus of Fear Memory Storage. *J Neurosci* 2005;25(43):10010-10015.
75. Cohen JD, Castro-Alamancos MA. Early Sensory Pathways for Detection of Fearful Conditioned Stimuli: Tectal and Thalamic Relays. *J Neurosci* 2007;27(29):7762-7776.
76. Preisser EL, Bolnick DI. The Many Faces of Fear: Comparing the Pathways and Impacts of Nonconsumptive Predator Effects on Prey Populations. *PLoS One* 2008;3(6):e2465.
77. Waldbaum S, Hadziefendic S, Erokwu B, Zaidi SIA, Haxhiu MA. CNS innervation of posterior cricoarytenoid muscles: a transneuronal labeling study. *Respir Physiol* 2001;126:113-125.
78. Scelfo B, Sacchetti B, Strata P. Learning-related long-term potentiation of inhibitory synapses in the cerebellar cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(2):769-774.
79. Koboroff A, Kaplan G, Rogers LJ. Hemispheric specialization in Australian magpies (*Gymnorhina tibicen*) shown as eye preferences during response to a predator. *Brain Res Bull* 2008;76(3):304-310.
80. Siniscalchi M, Quaranta A, Rogers LJ. Hemispheric Specialization in Dogs for Processing Different Acoustic Stimuli. *PLoS One* 2008;3(10):e3349.
81. Kaiser J, Lutzenberger W, Ackermann H, Birbaumer N. Dynamics of Gamma-band Activity Induced by Auditory Pattern Changes in Humans. *Cereb Cortex* 2002;12:212-221.
82. Carola V, Frazzetto G, Pascucci T, Audero E, Puglisi-Allegra S, Cabib S, et al. Identifying Molecular Substrates in a Mouse Model of the Serotonin Transporter\_Environment Risk Factor for Anxiety and Depression. *Biol Psychiatry* 2008;63:840-846.
83. Vazdarjanova A, McGaugh JL. Basolateral Amygdala Is Involved in Modulating Consolidation of Memory for Classical Fear Conditioning. *J Neurosci* 1999;15:6615-6622.
84. Miyakawa T, Yamada M, Duttaroy A, Wess J. Hyperactivity and Intact Hippocampus-Dependent Learning in Mice Lacking the M1 Muscarinic Acetylcholine Receptor. *J Neurosci* 2001;21(14):5239-5250.
85. Palucha A, Pilc A. Metabotropic glutamate receptor ligands as possible anxiolytic and antidepressant drugs. *Pharmacol Ther* 2007;115:116-147.
86. Rubio M, Fernández-Ruiz J, de Miguel R, Maestro B, Walker JM, Ramos JA. CB1 receptor blockade reduces the anxiogenic-like response and ameliorates the neurochemical imbalances associated with alcohol withdrawal in rats. *Neuropharmacology* 2008;54:976-988.
87. Pibiri F, Nelson M, Guidotti A, Costa E, Pinna G. Decreased corticolimbic allopregnanolone expression during social isolation enhances contextual fear: A model relevant for posttraumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(14):5567-5572.
88. Reznikov LR, Reagan LP, Fadel JR. Effects of acute and repeated restraint stress on GABA efflux in the rat basolateral and central amygdala. *Brain Res* 2009;1256:61-8.
89. Faure A, Reynolds SM, Richard JM, Berridge KC. Mesolimbic Dopamine in Desire and Dread: Enabling Motivation to Be Generated by Localized Glutamate Disruptions in Nucleus Accumbens. *J Neurosci* 2008;28(28):7184-7192.
90. Janitzky K, Linke R, Yilmazer-Hanke DM, Grecksch G, Schwegler H. Disrupted visceral feedback reduces locomotor activity and influences background contextual fear conditioning in C57BL/6J OlaHsd mice. *Behav Brain Res* 2007;182:109-118.

91. Mueller D, Porter JT and Quirk GJ. Noradrenergic Signaling in Infralimbic Cortex Increases Cell Excitability and Strengthens Memory for Fear Extinction. *J Neurosci* 2008;28(2):369-375.
92. Álvarez EO, Álvarez PA. Motivated exploratory behaviour in the rat: The role of hippocampus and the histaminergic neurotransmission. *Behav Brain Res* 2008;186(1):118-25.
93. Jia F, Mobarakeh JI, Dai H, Kato M, Xu A, Okuda T, et al. Blocking Histamine H1 Improves Learning and Mnemonic Dysfunction in Mice With Social Isolation Plus Repeated Methamphetamine Injection. *J Pharmacol Sci* 2008;107:167-174.
94. Huang YY and Kandel ER. 5-Hydroxytryptamine Induces a Protein Kinase A/ Mitogen-Activated Protein Kinase-Mediated and Macromolecular Synthesis-Dependent Late Phase of Long-Term Potentiation in the Amygdala. *J Neurosci* 2007;27(12):3111-3119.
95. Albrechet-Souza L, Carvalho MC, Rodrigues Franci C, Brandão ML. Increases in plasma corticosterone and stretched-attend postures in rats naive and previously exposed to the elevated plus-maze are sensitive to the anxiolytic-like effects of midazolam. *Hormon Behav* 2007;52:267-273.
96. Stüber D, Luck M, Roth G. El cerebro agresivo. *Mente y cerebro* 2007;22:60-66.
97. Frisch C, Dere E, De Souza Silva MA, Gödecke A, Schrader J, Huston JP. Superior Water Maze Performance and Increase in Fear-Related Behavior in the Endothelial Nitric Oxide Synthase-Deficient Mouse Together with Monoamine Changes in Cerebellum and Ventral Striatum. *J Neurosci* 2000;20(17):6694-6700.
98. Ragnauth A, Schuller A, Morgan M, Chan J, Ogawa S, Pintar J, et al. Female preproenkephalin-knockout mice display altered emotional responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(4):1958-1963.
99. Frankland PW, Josselyn SA, Bradwejn J, Vaccarino FJ, Yeomans JS. Activation of Amygdala Cholecystokinin B Receptors Potentiates the Acoustic Startle Response in the Rat. *J Neurosci* 1997;17(5):1838-1847.
100. Tiba PA, Oliveira MGM, Rossi VC, Tufik S, Suchecki D. Glucocorticoids Are Not Responsible for Paradoxical Sleep Deprivation-Induced Memory Impairments. *Sleep* 2008;31(4):505-515.
101. Chhatwal JP, Davis M, Maguschak KA, Ressler KJ. Enhancing Cannabinoid Neurotransmission Augments the Extinction of Conditioned Fear. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:516-524.
102. Cannich A, Wotjak CT, Kamprath K, Hermann H, Lutz B, Marsicano G. CB1 Cannabinoid Receptors Modulate Kinase and Phosphatase Activity During Extinction of Conditioned Fear in Mice. *Learn Mem* 2004;11:625-632.
103. Bauer EP, Schafe GE, LeDoux JE. NMDA Receptors and L-Type Voltage-Gated Calcium Channels Contribute to Long-Term Potentiation and Different Components of Fear Memory Formation in the Lateral Amygdala. *J Neurosci* 2002;22(12):5239-5249.
104. Kiyama Y, Manabe T, Sakimura K, Kawakami F, Mori H, Mishina M. Increased Thresholds for Long-Term Potentiation and Contextual Learning in Mice Lacking the NMDA-type Glutamate Receptor  $\epsilon 1$  Subunit. *J Neurosci* 1998;18(17):6704-6712.
105. Rodrigues SM, Schafe GE, LeDoux JE. Intra-Amygdala Blockade of the NR2B Subunit of the NMDA Receptor Disrupts the Acquisition But Not the Expression of Fear Conditioning. *J Neurosci* 2001;21(17):6889-6896.
106. Shi SH, Hayashi Y, Esteban JA, Malinow R. Subunit-Specific Rules Governing AMPA Receptor Trafficking to Synapses in Hippocampal Pyramidal Neurons. *Cell* 2001;105:331-343.
107. Rumpel S, LeDoux JE, Zador A, Malinow R. Postsynaptic Receptor Trafficking Underlying a Form of Associative Learning. *Science* 2005;308:83-88.

108. Wu LJ, Ren M, Wang H, Kim SS, Cao X, Zhuo M. Neurabin Contributes to Hippocampal Long-Term Potentiation and Contextual Fear Memory. *PLoS One* 2008;3(1):e1407.
109. Rodrigues SM, Bauer EP, Farb CR, Schafe GE, LeDoux JE. The Group I Metabotropic Glutamate Receptor mGluR5 Is Required for Fear Memory Formation and Long-Term Potentiation in the Lateral Amygdala. *J Neurosci* 2002;22(12):5219-5229.
110. Stackman Jr RW, Bond CT, Adelman JP. Contextual memory deficits observed in mice overexpressing small conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> type 2 (KCa2.2, SK2) channels are caused by an encoding deficit. *Learn Mem* 2008;15(4):208-213.
111. Cain CK, Blouin AM, Barad M. Adrenergic Transmission Facilitates Extinction of Conditional Fear in Mice. *Learn Mem* 2004;11:179-187.
112. Norris EH, Strickland S. Modulation of NR2B regulated contextual fear in the hippocampus by the tissue plasminogen activator system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(33):13473-13478.
113. Almonte AG, Hamill CE, Chhatwal JP, Wingo TS, Barber JA, Lyuboslavsky PN, et al. Learning and memory deficits in mice lacking protease activated receptor-1. *Neurobiol Learn Mem* 2007;88:295-304.
114. Barnes P, Thomas KL. Proteolysis of proBDNF is a Key Regulator in the Formation of Memory. *PLoS One* 2008;3(9):e3248.
115. Lang UE, Günther L, Scheuch K, Klein J, Eckhart S, Hellweg R, et al. Higher BDNF concentrations in the hippocampus and cortex of an aggressive mouse strain. *Behav Brain Res* 2009;197:246-249.
116. Chen J, Kitanishi T, Ikeda T, Matsuki N, Yamada MK. Contextual learning induces an increase in the number of hippocampal CA1 neurons expressing high levels of BDNF. *Neurobiol Learn Mem* 2007;88(4):409-15.
117. Chourbaji S, Hellweg R, Brandis D, Zörner B, Zacher C, Lang UE, et al. Mice with reduced brain-derived neurotrophic factor expression show decreased choline acetyltransferase activity, but regular brain monoamine levels and unaltered emotional behavior. *Brain Res Brain Mol Res* 2004;121:28-36.
118. Ansiedad [Medilegis]. *Revista Tribuna Médica* 2001;101(5):19-24.
119. Mitra R, Sapolsky RM. Acute corticosterona treatment is sufficient to induce anxiety and amygdaloid dendritic hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(14):5573-5578.
120. Champagne DL, Bagot RC, Hasselt F, Ramakers G, Meaney MJ, Kloet ER, et al. Maternal Care and Hippocampal Plasticity: Evidence for Experience-Dependent Structural Plasticity, Altered Synaptic Functioning, and Differential Responsiveness to Glucocorticoids and Stress. *J Neurosci* 2008;28(23):6037-6045.
121. Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, et al. Serotonin receptor 1A knockout: An animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14476-14481.
122. Guijarro JZ, Tiba PA, Ferreira TL, Kawakami SE, Oliveira MGM, Suchecki D. Effects of brief and long maternal separations on the HPA axis activity and the performance of rats on context and tone fear conditioning. *Behav Brain Res* 2007;184(2):101-108.
123. Gagliano H, Fuentes S, Nadal R, Armario A. Previous exposure to immobilisation and repeated exposure to a novel environment demonstrate a marked dissociation between behavioral and pituitary-adrenal responses. *Behav Brain Res* 2008;187:239-245.
124. Hirao K, Hata Y, Ide N, Takeuchi M, Irie M, Yao I, et al. A Novel Multiple PDZ Domain-containing Molecule Interacting with *N*-Methyl-D-aspartate Receptors and Neuronal Cell Adhesion Proteins. *J Biol Chem* 1998;273(33):21105-21110.



125. Levinson JN, Chéry N, Huang K, Wong TP, Gerrow K, Kang R, et al. Neuroligins Mediate Excitatory and Inhibitory Synapse Formation. *J Biol Chem* 2005;280(17):17312-17319.
126. Chubykin AA, Atasoy D, Etherton MR, Brose N, Kavalali ET, Gibson JR, et al. Activity-Dependent Validation of Excitatory versus Inhibitory Synapses by Neuroligin-1 versus Neuroligin-2. *Neuron* 2007;54:919-931.
127. Kim JH, Richardson R. The Effect of Temporary Amygdala Inactivation on Extinction and Reextinction of Fear in the Developing Rat: Unlearning as a Potential Mechanism for Extinction Early in Development. *J Neurosci* 2008;28(6):1282-1290.