
La exposición al predador: Un modelo animal para el estudio del estrés postraumático

Serafini, Matías

PSIENCIA
REVISTA
LATINOAMERICANA
DE CIENCIA
PSICOLÓGICA
LATIN AMERICAN JOURNAL OF
PSYCHOLOGICAL SCIENCE

Matías Serafini

matiasserafini@gmail.com

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - Universidad Abierta Interamericana., Argentina

PSIENCIA. Revista Latinoamericana de Ciencia Psicológica

Asociación para el Avance de la Ciencia Psicológica, Argentina
ISSN-e: 2250-5504

Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 13, núm. 2, 2021

secretaria@psiencia.org

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/483/4832571004/index.html>

Resumen: Un modelo animal es un organismo vivo en el que se pueden estudiar procesos patológicos de una condición estableciendo homologías, en uno o más aspectos, entre humanos y otras especies animales. La validez del modelo aumenta en la medida que muestra una analogía conceptual con la causa de la enfermedad humana -validez de constructo-; replica al menos un síntoma de la condición humana -validez aparente-; y responde a tratamientos que sean efectivos en humanos -validez predictiva-. El trastorno de estrés postraumático (TEPT) puede desarrollarse en respuesta a un evento traumático que implica una amenaza para la vida. Uno de los modelos animales para estudiar el TEPT es el modelo de exposición al predador. Consiste en exponer a los roedores a un predador natural como un gato (estrés por predador) o su olor (estrés por olor de predador) en un entorno del cual el animal no puede escapar. La literatura muestra que los modelos que utilizan el estrés psicógeno como el olor o la exposición a predadores presentan validez de constructo, aparente y predictiva. A su vez, el modelo de estrés por exposición a predadores cuenta con validez ecológica dado que representa mejor los eventos de exposición a la muerte que causan el TEPT en los seres humanos.

Palabras clave: Modelo Animal, Trastorno de estrés postraumático, Estrés Psicógeno, Estrés por olor a predador, Estrés por predador.

Abstract: An animal model is a living organism in which pathological processes of a condition can be studied setting homologies, in one or more aspects, between humans and other animal species. The validity of model increases to the extent that show a conceptual analogy with the cause of human disease -construct validity-; replicates at least one symptom of the human condition -face validity-; and respond to treatments that are effective in humans -predictive validity-. Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) can develop in response to a traumatic event involving a threat to life. One of the animal models for studying PTSD is the predator exposure model. This consists of exposing rodents to a natural predator such as a cat (predator stress) or its scent (predator odor stress) in an environment from which the animal cannot escape. The literature shows that the models that use psychogenic stress such as odor or predator exposure show construct, face and predictive validity. Finally, the predator stress model has ecological validity, which better represents the death exposure events that cause PTSD in humans.

Keywords: Animal model, Post-traumatic stress disorder, Psychogenic Stress, Predator odor stress, Predator stress.

INTRODUCCIÓN

Un evento traumático puede definirse como una situación aversiva e intensa, que al presentarse de manera sorpresiva resulta incontrolable. Un estresor que es percibido como una amenaza a la integridad física o psicológica de un individuo, desencadena un repertorio de conductas disfuncionales que atentan contra su bienestar y calidad de vida (ver Echeburúa, 2004).

El Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) es un trastorno de ansiedad que puede desarrollarse en respuesta a situaciones reales o percibidas que amenazan la vida. De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5, la exposición a un evento traumático implica recuerdos intrusivos, evitación de estímulos asociados al trauma, cogniciones/estados de ánimo negativos e hiperactividad. A su vez, esto desencadena un deterioro significativo en la vida social de la persona. Todos estos síntomas deben persistir durante al menos un mes y no deberse a una enfermedad, medicación o abuso de sustancias (American Psychiatric Association, 2013).

Si bien la literatura muestra que eventos traumáticos conformados por estresores psicógenos despliegan un repertorio de conductas de evitación, arroja resultados disímiles en función del género o el tipo de evento traumático (ver Serafini & Sánchez, 2020). Estas diferencias se deben a la innumerable cantidad de variables extrañas que suelen presentarse e interactuar con el fenómeno estudiado. Las investigaciones con seres humanos implican limitaciones metodológicas que impiden una explicación precisa ante estas diferencias. El objetivo de esta revisión se orienta a organizar la literatura que concierne a un modelo animal que cuenta con una extensa validez para representar una situación traumática por estrés psicógeno. Contar con un diseño metodológico que reproduzca la situación traumática en un ambiente controlado, contribuye con explicaciones más precisas de las diferencias que se presentan en los estudios con humanos. Los modelos que involucran la amenaza de un predador reproducen las diferencias individuales que se despliegan ante un trauma psicológico (ver Goswami et al., 2013).

MODELO ANIMAL

Un modelo es una representación en pequeño de alguna cosa (Real Academia Española, 2020), una simplificación de un sistema complejo (Rangel & Pontes, 1989). Un modelo animal es un organismo vivo en el que se pueden abordar procesos patológicos (i.e., espontáneos o inducidos) de una condición (i.e. biológica o comportamental) en la medida en la que uno puede establecer homologías, en uno o más aspectos, entre humanos y otros organismos (Wessler, 1976).

Millones de años de evolución nos relacionan con diversas especies animales. Al compararnos con otras especies, asumimos el presupuesto de que compartimos la historia filogenética que nos define como producto de la acumulación de selecciones evolutivas. Un árbol filogenético representa las relaciones evolutivas entre varias especies con ascendencia común. A medida que nos acercamos en la escala zoológica a organismos más relacionados filogenéticamente y con ancestros comunes más recientes, compartimos progresivamente más similitudes fenotípicas. Por ejemplo, el sistema límbico está presente en una amplia gama de organismos y participa en el procesamiento y la regulación de respuestas emocionales evolutivamente antiguas (e.g., respuestas de estrés, miedo, ansiedad).

Las consecuencias funcionales (i.e., conductuales) de aquellos atributos relacionados con la estructuración del sistema nervioso, y compartidos con otras especies animales, son evidencia suficiente para asumir que

somos el producto de una acumulación de selecciones evolutivas. La comparación entre el humano y otras especies animales es posible debido a las homologías anatómicas y funcionales que ambos presentan (ver Breedlove et al., 2001; Serafini, 2020). Un contra-argumento al uso de modelos animales en psicología radica en que estos no permiten abordar la complejidad del comportamiento humano, lo que constituye una crítica válida dado que el gran desarrollo del neocórtex originó comportamientos propios de nuestra especie. Sin embargo, un modelo animal aporta ventajas metodológicas que permiten abordar cuestiones que no podrían estudiarse con precisión en humanos. Estos a menudo presentan dificultades para identificar la etiología de los trastornos (Papini et al., 2006), mientras que las ventajas metodológicas que ofrece un modelo animal, como la manipulación de variables independientes, el registro preciso de variables dependientes y un amplio control experimental de variables extrañas, facilitan la contrastación de hipótesis en términos de mecanismos conductuales, neuroendocrinos, neurofisiológicos o genéticos (Hunziker & Pérez Acosta, 2001).

VALIDEZ DEL MODELO ANIMAL

Un problema recurrente al modelar trastornos mentales radica en la ausencia de una definición operativa, necesaria para medir los indicadores observables por medio de los cuales se manifiesta el trastorno. A su vez, para cumplir con un cuadro clínico se deben exhibir numerosos síntomas (ver APA, 2013) que no suelen presentarse globalmente en el modelo animal. Este es una representación a escala reducida de un fenómeno conductual, no pretende abarcar una homología completa del cuadro clínico, sino buscar similitudes en algunos aspectos o conductas pertenecientes al trastorno (ver Serafini, 2020).

Un modelo animal será válido en la medida en que logre sintetizar algunos aspectos del trastorno modelado. A su vez, estos están vinculados a tres propiedades fundamentales: validez etiológica o de constructo, validez aparente y validez predictiva. La primera, se orienta a mostrar una analogía conceptual con la causa de la enfermedad humana. La segunda, consiste en replicar al menos un síntoma de la condición humana. Por último, un modelo animal contara con validez predictiva cuando responda a los tratamientos que son efectivos en humanos (Sigmund & Wotjak, 2006; Hunziker & Pérez Acosta, 2001; Willner, 1984).

MODELO ANIMAL PARA EL ESTUDIO DE TEPT

Los modelos animales de TEPT se pueden clasificar según el tipo de evento estresante en psicosocial, físico y psicógeno (Goswami et al., 2013). Abordaremos este último en esta revisión.

La exposición al predador es un modelo que utiliza un evento psicógeno para estudiar el TEPT. El procedimiento consiste en exponer a los animales (e.g., ratas) a un predador natural (e.g., gatos) o a los olores del predador (e.g., orina de gato; Sharma et al., 2021) en un contexto del cual el animal no puede escapar (Adamec & Shallow, 1993; Zoladz et al., 2008).

El modelo de exposición al predador permite, por medio de la utilización de procedimientos invasivos, examinar los sustratos neurobiológicos subyacentes a la sintomatología del TEPT. Estos modelos presentan alteraciones en el hipocampo, la amígdala (Sharma et al., 2021; Cohen et al., 2014) y la corteza prefrontal medial (Cohen et al., 2014). Presentan una desregulación en el eje hipotalámico-pituitario-adrenocortical, el sistema nervioso simpático (Whitaker et al., 2014) y el sistema inmunológico, mostrando un aumento de la respuesta inflamatoria en el hipocampo (Sharma et al., 2021; Barnum et al., 2012) e hipotálamo (Barnum, et al., 2012). Por otro lado, los animales expuestos a este modelo exhiben comportamientos disfuncionales similares al TEPT, como un aumento de la ansiedad, en la respuesta de sobresalto, y déficits de memoria (Zovkic & Sweatt, 2013). También se observan conductas de congelación y evitación (Whitaker et al., 2014). Estos patrones pueden persistir durante algunas semanas o incluso meses (Goswami et al., 2013; Zegarra-Valdivia & Chino-Vilca, 2019).

VALIDEZ DE CONSTRUCTO

Una forma de estudiar la causa del trastorno es manipular diferentes parámetros del modelo, como la intensidad (olor vs presencia de predador), duración (aguda vs crónica) y frecuencia de exposición al evento traumático (único vs repetido; Goswami et al., 2013). De esta manera, un roedor puede estar expuesto a una frecuencia determinada (e.g., 1 o más ensayos) durante un tiempo acotado (e.g., 45 min) a grados de mayor (i.e., presencia de un gato; Diamond et al., 1999) o menor intensidad (usando arena para gatos sucia; Blanchard et al., 2001) del evento traumático (i.e., predador; Goswami et al., 2013). La presencia de un predador genera un mayor estrés que su olor. Por ejemplo, con una exposición de 10 minutos a un gato, los roedores desarrollan síntomas de TEPT (Adamec & Shallow, 1993). Sin embargo, usar el olor de un predador permite una mayor repetibilidad del fenómeno y un mayor control sobre la intensidad del trauma (Goswami et al., 2013). Estas manipulaciones experimentales influirán en diferentes pruebas de comportamentales que miden con precisión el repertorio de conductas disfuncionales que se presentan en el TEPT.

VALIDEZ APARENTE

El TEPT se caracteriza por hiperactividad, re-experimentación y evitación de los estímulos asociados al trauma (APA, 2013). En el modelo que se presentó, los roedores están expuestos al estrés por predadores (Blanchard & Blanchard, 1988; Dielenberg & McGregor, 2001), lo que resulta en el desarrollo de conductas similares a la ansiedad durante el transcurso de tres o más semanas. El comportamiento disfuncional se puede evaluar con pruebas estandarizadas como el campo abierto, la prueba de interacción social, reflejo de sobresalto acústico y el laberinto en cruz elevado (Adamec, & Shallow, 1993; Adamec et al., 2006; Adamec et al., 1998; Blanchard et al., 2003; Hebb et al., 2003; Mesches et al., 1999; Nanda et al., 2008; Roseboom et al., 2007; Zoladz et al., 2008; Zoladz et al., 2012).

El Campo abierto es una caja marcada con una cuadrícula. Las medidas del instrumento dependen de la especie utilizada. El procedimiento consiste en colocar los animales en el campo abierto durante algunos minutos (e.g., 15 min). Los patrones de comportamiento medidos para la ansiedad incluyen cantidad entradas y tiempo de permanencia en el cuadrado central; posturas de estiramiento; y la frecuencia de defecación y micción (ver figura 1; Smith, 2012).

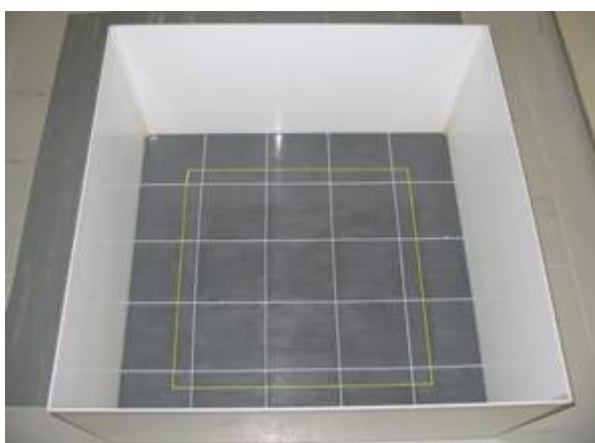


FIGURA 1.
Campo Abierto
(Smith, 2012).

El laberinto en cruz elevado consiste en dos juegos de brazos opuestos que se extienden desde una región central. El laberinto se eleva algunos centímetros sobre el suelo. El procedimiento consiste en colocar al

animal sobre el instrumento durante 5 o 7 min. El grado de ansiedad se evalúa midiendo el tiempo de permanencia en los brazos abiertos y cerrados. Un mayor tiempo de permanencia en el brazo abierto indica un comportamiento de menor ansiedad (ver figura 2; Tucker & McCabe, 2017)

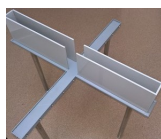


FIGURA 2.
Laberinto en cruz elevado
(Tucker & McCabe, 2017).

La respuesta incondicionada de sobresalto a un estímulo acústico generalmente se mide con una cámara de sobresalto estándar (ver figura 3). El aparato está equipado con un cilindro que se utiliza para sujetar al animal y un altavoz para producir ráfagas de sonido. El movimiento del animal, durante cada ráfaga de sonido, se registra con un transductor piezoeléctrico que se conecta a una computadora (Lezak et al., 2017).

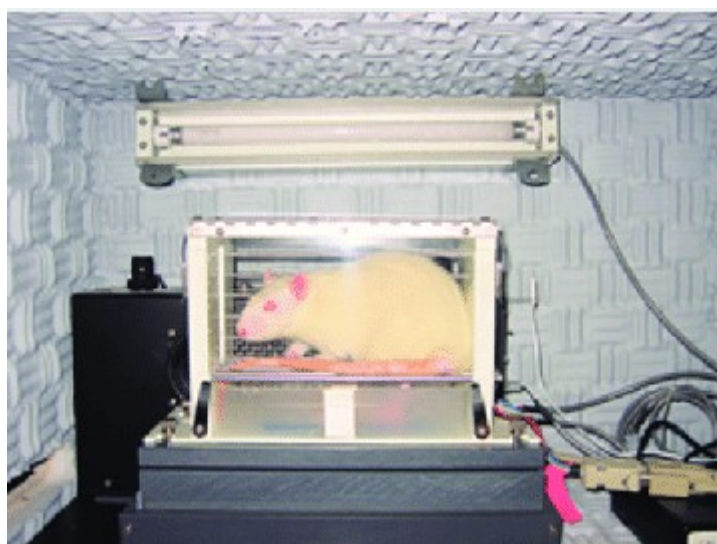


FIGURA 3.
Prueba de sobresalto acústico
(Lezak et al., 2017).

La prueba de interacción social estudia el comportamiento entre dos roedores desconocidos (ver figura 4). El procedimiento consiste en colocar a los roedores en el instrumento durante algunos minutos (e.g., 15 min). Esta prueba es adecuada para identificar medidas objetivas de socialización como el olfateo interfacial o ano-genital. Una disminución en estos comportamientos sumada a un aumento en la evitación indica una menor interacción social. Los comportamientos de estos animales pueden estar asociados con algunos aspectos observados en humanos con trastornos psiquiátricos como depresión y ansiedad (Kraeuter et al., 2019).

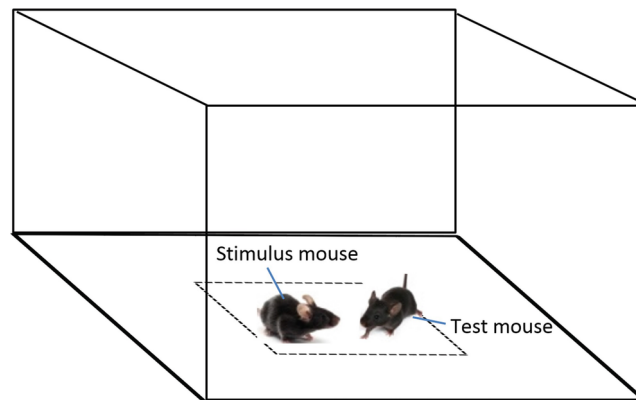


FIGURA 4.
Prueba de interacción social espontánea
(Kraeuter et al., 2019).

VALIDEZ PREDICTIVA

Finalmente, el modelo de exposición a predadores cuenta con validez predictiva. Por ejemplo, en los seres humanos, el propranolol reduce la gravedad de los síntomas del TEPT y la administración de drogas de perfil ansiolítico como las benzodiazepinas no tiene ningún efecto beneficioso (Bali & Jaggi, 2015; Seligman, 1972; Wang et al., 2008). Varios estudios han reproducido estos resultados en el modelo de exposición a predadores, utilizando tanto propranolol (Adamec et al., 2007; Do Monte et al., 2008; Kabitzke et al., 2011) como benzodiazepinas (Adamec et al., 2007). Estos hallazgos proporcionan una validación farmacológica del modelo.

CONCLUSIÓN

En resumen, los modelos que involucran una amenaza por predador son los que mejor podrían representar las diferencias individuales en la susceptibilidad al trauma psicológico y sus consecuencias a lo largo del tiempo. Una de las principales fortalezas de estos modelos es su relevancia ecológica. A diferencia de otros modelos, el modelo de estrés por predadores tiene validez ecológica. La literatura muestra que los animales que son expuestos en su ambiente natural a predadores o a sus señales asociadas, exhiben niveles aumentados de glucocorticoides (Clinchy et al., 2013). Este tipo de estudios incrementa el grado de generalización del modelo, clarificando su representación fidedigna de los eventos de exposición a la muerte que causan TEPT en humanos.

En síntesis, el modelo proporciona una mayor comprensión de la fisiopatología del TEPT. Refleja tanto los comportamientos disfuncionales, las alteraciones neurobiológicas y neuroendocrinas como su respuesta a los tratamientos farmacológicos (Adamec et al., 2007; Do Monte et al., 2008; Kabitzke et al., 2011). Estudiar los mecanismos que están implicados ante la experimentación de un evento traumático requiere el uso de modelos animales válidos. El modelo de exposición al predador cuenta con una extensa validez de constructo, aparente y predictiva.

REFERENCIAS

Adamec, R. E., & Shallow, T. (1993). Lasting effects on rodent anxiety of a single exposure to a cat. *Physiology & behavior*, 54(1), 101-109. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90050-P](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90050-P)

- Adamec, R., Head, D., Blundell, J., Burton, P., & Berton, O. (2006). Lasting anxiogenic effects of feline predator stress in mice: sex differences in vulnerability to stress and predicting severity of anxiogenic response from the stress experience. *Physiology & behavior*, *88*(1-2), 12-29. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.03.005>
- Adamec, R., Kent, P., Anisman, H., Shallow, T., & Merali, Z. (1998). Neural plasticity, neuropeptides and anxiety in animals implications for understanding and treating affective disorder following traumatic stress in humans. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *23*(2), 301-318. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(98\)00032-3](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(98)00032-3)
- Adamec, R., Muir, C., Grimes, M., & Pearcey, K. (2007). Involvement of noradrenergic and corticoid receptors in the consolidation of the lasting anxiogenic effects of predator stress. *Behavioural Brain Research*, *179*(2), 192-207. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.02.001>
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM- 5^o). American Psychiatric Pub.
- Bali A., & Jaggi A.S. (2015). Electric foot shock stress adaptation: does it exist or not?. *Life sciences*, *1*(130):97–102. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.03.004>
- Barnum, C. J., Pace, T. W., Hu, F., Neigh, G. N., & Tansey, M. G. (2012). Psychological stress in adolescent and adult mice increases neuroinflammation and attenuates the response to LPS challenge. *Journal of Neuroinflammation*, *9*(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-9>
- Blanchard, D. C., & Blanchard, R. J. (1988). Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. *Annual review of psychology*, *39*(1), 43-68. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.39.020188.000355>
- Blanchard, D. C., Griebel, G., & Blanchard, R. J. (2003). The Mouse Defense Test Battery: pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic. *European Journal of Pharmacology*, *463*(1-3), 97–116. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01276-7](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01276-7)
- Blanchard, R. J., Yang, M., Li, C. I., Gervacio, A., & Blanchard, D. C. (2001). Cue and context conditioning of defensive behaviors to cat odor stimuli. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *25*(7-8), 587-595. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(01\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(01)00043-4)
- Breedlove, M., Leiman, A., & Rosenzweig, M. (2001). *Psicología biológica: una introducción a la neurociencia conductual, cognitiva y clínica*. Barcelona: Ariel.
- Clinchy, M., Sheriff, M. J., & Zanette, L. Y. (2013). Predator - induced stress and the ecology of fear. *Functional Ecology*, *27*(1), 56-65. <https://doi.org/10.1111/1365-2435.12007>
- Cohen, H., Kozlovsky, N., Matar, M. A., Zohar, J., & Kaplan, Z. (2014). Distinctive hippocampal and amygdalar cytoarchitectural changes underlie specific patterns of behavioral disruption following stress exposure in an animal model of PTSD. *European Neuropsychopharmacology*, *24*(12), 1925-1944. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.09.009>
- Diamond, D. M., Park, C. R., Heman, K. L., & Rose, G. M. (1999). Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus*, *9*(5), 542-552. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1999\)9:5%3C542::AID-HIPO8%3E3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:5%3C542::AID-HIPO8%3E3.0.CO;2-N)
- Dielenberg, R. A., & McGregor, I. S. (2001). Defensive behavior in rats towards predatory odors: a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *25*(7-8), 597-609. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(01\)00044-6](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(01)00044-6)
- Do Monte, F. H., Canteras, N. S., Fernandes, D., Assreuy, J., & Carobrez, A. P. (2008). New perspectives on β -adrenergic mediation of innate and learned fear responses to predator odor. *Journal of Neuroscience*, *28*(49), 13296-13302. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2843-08.2008>
- Echeburúa, E. (2004). *Superar un trauma: el tratamiento de las víctimas de sucesos violentos*. Madrid: Ediciones Pirámide.
- Goswami, S., Rodríguez-Sierra, O., Cascardi, M., & Paré, D. (2013). Animal models of post-traumatic stress disorder: face validity. *Frontiers in neuroscience*, *7*, 89. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00089>
- Hebb, A. L. O., Zacharko, R. M., Dominguez, H., Laforest, S., Gauthier, M., Levac, C., & Drolet, G. (2003). Changes in brain cholecystokinin and anxiety-like behavior following exposure of mice to predator odor. *Neuroscience*, *116*(2), 539-551. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00710-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00710-8)

- Hunziker L & Pérez Acosta A (2001). Modelos animales en psicopatología: ¿una contribución o una ilusión? *Avances en Psicología Clínica Latinoamericana*, 19, 37-50.
- Kabitzke, P. A., Silva, L., & Wiedenmayer, C. (2011). Norepinephrine mediates contextual fear learning and hippocampal pCREB in juvenile rats exposed to predator odor. *Neurobiology of learning and memory*, 96(2), 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.04.003>
- Kraeuter AK., Guest P.C., & Sarnyai Z. (2019). Free Dyadic Social Interaction Test in Mice. In: Guest P. (eds) *Pre-Clinical Models. Methods in Molecular Biology*(pp. 93-97)Humana Press, New York, NY.
- Lezak, K. R., Missig, G., & Carlezon Jr, W. A. (2017). Behavioral methods to study anxiety in rodents. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19 (2): 181-191. <https://dx.doi.org/10.31887%2FDCNS.2017.19.2%2Fwcarlezon>
- Mesches, M. H., Fleshner, M., Heman, K. L., Rose, G. M., & Diamond, D. M. (1999). Exposing rats to a predator blocks primed burst potentiation in the hippocampus in vitro. *Journal of Neuroscience*, 19(14), 1-5. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-14-j0004.1999>
- Nanda, S. A., Qi, C., Roseboom, P. H., & Kalin, N. H. (2008). Predator stress induces behavioral inhibition and amygdala somatostatin receptor 2 gene expression. *Genes, Brain and Behavior*, 7(6), 639-648. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2008.00401.x>
- Papini MR, Wood M, Daniel AN y Norris JN (2006). Reward loss as psychological pain. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 6, 189-213. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=56060205>
- Rangel, M.C., & Pontes, J.E. (1989). Animal models of renal cell carcinoma. *Seminars in Urology*, 7(4), 237-246. PMID: 2694260.
- Real Academia Española. (2020). Diccionario de la lengua española (22.a ed.). Consultado <https://dle.rae.es/modelo?m=form>
- Roseboom, P. H., Nanda, S. A., Bakshi, V. P., Trentani, A., Newman, S. M., & Kalin, N. H. (2007). Predator threat induces behavioral inhibition, pituitary-adrenal activation and changes in amygdala CRF-binding protein gene expression. *Psychoneuroendocrinology*, 32(1), 44-55. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.10.002>
- Seligman, M. E. (1972). Learned helplessness. *Annual review of medicine*, 23(1), 407-412. Recuperado de <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.me.23.020172.002203>
- Serafini, M. & Sánchez Beisel, J. M. (2021). Diferencias de género en estrategias de afrontamiento tras situaciones traumáticas de robo. *Revista de Psicología y Psicopedagogía, Facultad de Psicología y Psicopedagogía, Universidad del Salvador*. Vol. 5. En prensa.
- Serafini, M., (2021). Reseña sobre modelos animales para el estudio de los trastornos mentales. *Revista de Psicología y Psicopedagogía, Facultad de Psicología y Psicopedagogía, Universidad del Salvador*. Vol. 5. En prensa.
- Sharma, R., Sahota, P., & Thakkar, M. M. (2021). Short-term sleep deprivation immediately after contextual conditioning inhibits BDNF signaling and disrupts memory consolidation in predator odor trauma mice model of PTSD. *Brain Research*, 1750(147155): 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147155>
- Siegmund, A., Wotjak, C. T.(2006). Toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 1071: 324–334. <https://doi.org/10.1196/annals.1364.025>
- Smith, C. (2012). Using rodent models to simulate stress of physiologically relevant severity: when, why and how. *Glucocorticoids-New Recognition of Our Familiar Friend*.
- Tucker, L. B., McCabe, J. T.(2017). Behavior of Male and Female C57BL/6J Mice Is More Consistent with Repeated Trials in the Elevated Zero Maze than in the Elevated Plus Maze. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 11(13), 1-8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.0001>
- Wang W, Liu Y, Zheng H, et al. (2008). A modified single-prolonged stress model for post-traumatic stress disorder. *Neuroscience Letters*. 441(2): 237–241. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.06.031>
- Wessler S. (1976). Introduction: what is a model? Animal models of thrombosis and hemorrhagic disease. Bethesda: National Institutes of Health.

- Whitaker, A. M., Gilpin, N. W., & Edwards, S. (2014). Animal models of post-traumatic stress disorder and recent neurobiological insights. *Behavioural pharmacology*, *18*(9), 1199-216. <https://dx.doi.org/10.1097%2FFBP.0000000000000069>
- Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, *83*(1), 1-16. <https://doi.org/10.1007/BF00427414>
- Zegarra-Valdivia, J. A., & Chino-Vilca, B. N. (2019). Neurobiología del trastorno de estrés posttraumático. *Revista Mexicana de Neurociencia*, *20*(1), 1-28. <https://doi.org/10.24875/RMN.M19000023>
- Zoladz, P. R., Conrad, C. D., Fleshner, M., & Diamond, D. M. (2008). Acute episodes of predator exposure in conjunction with chronic social instability as an animal model of post-traumatic stress disorder. *Stress*, *11*(4), 259-281. <https://doi.org/10.1080/10253890701768613>
- Zoladz, P. R., Fleshner, M., & Diamond, D. M. (2012). Psychosocial animal model of PTSD produces a long-lasting traumatic memory, an increase in general anxiety and PTSD-like glucocorticoid abnormalities. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(9), 1531-1545. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.02.007>
- Zovkic, I. B., & Sweatt, J. D. (2013). Epigenetic mechanisms in learned fear: implications for PTSD. *Neuropsychopharmacology*, *38*(1), 77-93. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.79>