UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

MAESTRÍA EN CIENCIAS AGROPECUARIAS

EVALUACIÓN CLÍNICA DEL MIEDO EN GATOS DOMÉSTICOS POR EFECTO DE LA INTERACCIÓN PERRO-GATO NEGATIVA: EFICACIA DEL CANNABIDIOL, GABAPENTINA Y FEROMONAS FACIALES SINTÉTICAS COMO MODELOS FARMACOLÓGICOS PARA MITIGAR LAS ALTERACIONES TÉRMICAS MICROVASCULARES Y AMINORAR CAMBIOS EN LAS EXPRESIONES FACIALES Y CONDUCTUALES

T E S I S

(Idónea Comunicación de Resultados)
Que para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS AGROPECUARIAS

PRESENTA:

M.V.Z. FABIOLA TORRES BERNAL

COMITÉ TUTORAL:

Director:

Dr. Daniel Mota Rojas

Co-director externo:

Dr. Ismael Hernández Ávalos

Asesor:

Dr. Julio Martínez Burnes

CIUDAD DE MÉXICO. Octubre 2025

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio se llevó a cabo en las instalaciones de la Clínica Veterinaria Especializada en Pequeñas Especies King's Pet, ubicada al sur de la Ciudad de México, bajo la dirección del Dr. Daniel Mota Rojas, adscrito a la línea de investigación "Neurofisiología, comportamiento y evaluación del bienestar de los animales domésticos y silvestres" del Departamento de Producción Agrícola y Animal de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM).

Asimismo, el trabajo contó con la Codirección del Dr. Ismael Hernández Ávalos, del Departamento de Farmacología Clínica y Anestesia Veterinaria de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), FESC, y con el valioso asesoramiento del Dr. Julio Martínez Burnes, de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Autónoma de Tamaulipas (UAT).

Agradezco profundamente a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por la beca otorgada para mis estudios de maestría (número de registro 1095348), vigente del 1 de septiembre de 2023 al 31 de agosto de 2025.

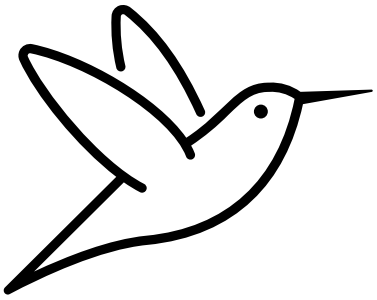
De igual manera, extiendo mi gratitud a la Maestría en Ciencias Agropecuarias de la Universidad Autónoma Metropolitana por el respaldo académico y formativo brindado durante el desarrollo de mi tesis de posgrado.

A mi comité tutoral

Al Dr. Daniel Mota Rojas por su orientación, mentoría e impulso para continuar con mi formación profesional. Así también, al Dr. Ismael Hernández y el Dr. Julio Martínez por brindarme su conocimiento, apoyo y guía durante mi desarrollo. Agradezco sus ejemplos impecables de convicción y dedicación a la ciencia. Es y siempre será un honor haber recibido su apoyo. Mi logro representa uno más de sus éxitos. Gracias.

A mi familia

A todas las personas que me acompañaron durante mi proceso académico, ofreciendo su apoyo incondicional y consuelo durante momentos de incertidumbre y frustración. A Susie por su incansable auxilio, protección y respaldo en toda mi formación y crecimiento. También Diana y su familia por brindarme confianza, paciencia y empatía en situaciones desalentadoras y animarme para continuar con enfoque en mi meta. A poguito por su profesionalismo, constancia y cariño. Y en especial a Alexis por su apoyo incondicional, amor, paciencia y esencial compañía. Los quiero.



Dedicado a mi madre.

El jurado designado por la Comisión Académica de la Maestría en Ciencias Agropecuarias, de la Universidad Autónoma Metropolitana aprobó la tesis que presento:

Fabiola Torres Bernal

08 de octubre de 2025

JURADO:

_____

PRESIDENTE

Dr. Julio Martínez Burnes (UAT)

_____

SECRETARIA

M. en C.A. Brenda Nayelli Reyes Sotelo (UAM)

_____

VOCAL-1

Dra. Silvia Adriana Olmos Hernández (INR)

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN 13

ABSTRACT 15

1. INTRODUCCIÓN 17

2. MARCO TEÓRICO 20

2.1 CAPÍTULO I

2.1.1 Origen y domesticación del gato 20

2.1.2 Descripción y distribución de la especie 21

2.1.3 Importancia del gato a nivel social, cultural y religioso

2.1.4 El bienestar animal en la sociedad y la ciencia 23

2.1.5 Las emociones en el campo del bienestar 24

2.2 CAPÍTULO II 26

2.2.1 Principios de las emociones negativas

2.2.2 El cerebro del gato 27

2.2.3 Neurofisiología del miedo 28

2.2.4 Modificaciones fisiológicas por efecto del miedo 34

2.2.5 Termografía infrarroja 38

2.2.6 Modificaciones conductuales por efecto del miedo 41

2.3 CAPÍTULO III 46

2.3.1 Cannabidiol

2.3.2 Gabapentina 52

2.3.3 Feromonas faciales sintéticas 53

3. JUSTIFICACIÓN 56

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN 58

5. HIPÓTESIS 59

6. OBJETIVO GENERAL 60

7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 61

8. MATERIAL Y MÉTODOS 62

8.1 Tipo de estudio

8.2 Localización y aprobación ética

8.3 Descripción de universo de trabajo

8.4 Alojamiento previo a la interacción interespecífica

8.5 Materiales e insumos físicos 63

8.5.1 Individuo catalizador

8.5.2 Material de físico 64
8.5.3 Equipo de laboratorio
8.5.4 Material químico
8.6 Diseño experimental: tratamientos
8.7 Tiempos de evaluación 65
8.8 Descripción de las variables de estudio 67
8.8.1 Fase I: Termografía infrarroja
8.8.2 Fase II: Variables fisiológicas 68
8.8.3 Fase III: Expresiones faciales
8.8.4 Fase IV: Conductas y lenguaje corporal 71
8.9 Descripción de procedimientos
8.10 Análisis estadístico 73
8.10.1 Fase I y II
8.10.2 Fase III y IV
8.11 Consideraciones éticas 74
9. RESULTADOS 75
9.1 CAPÍTULO IV
9.2 CAPÍTULO V 97
9.2.1 Rostro Superior (UA) 134
9.2.2 Descriptores de Acción Auricular
9.2.3 Rostro inferior AUs 135
9.2.4 Vibrisas AUs
9.2.5 Otros códigos
9.2.6 Escala de intensidad de expresiones de miedo 136
9.3 CAPÍTULO VI 142
9.3.1 Conductas
9.3.2 Escala de estrés felino (CSS) 146
10. DISCUSIÓN 147
10.1 Efecto del estímulo natural sobre microcirculación
10.2 Efecto del estímulo natural sobre expresiones 151
10.3 Efecto de los fármacos fase I y II 158
10.3.1 Cannabidiol 159
10.3.2 Gabapentina 161
10.3.3 Feromonas faciales sintéticas 162
10.4 Efecto farmacológico fase III y IV 163

10.4.1 Cannabidiol
10.4.2 Gabapentina 165
10.4.3 Feromonas faciales sintéticas 166
10.5 Limitaciones del estudio 167
11. CONCLUSIONES 168
12. APLICACIONES PRÁCTICAS 169
13. REFERENCIAS 170
14. ANEXOS 188

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Neurofisiología del miedo.

Figure 2. Neuroquímica de la comunicación cerebral durante una respuesta emocional negativa.

Figure 3. Respuesta pupilar del gato doméstico sometido al protocolo de miedo durante la interacción negativa con un perro.

Figure 4. Respuesta termográfica en gato doméstico sometido a un protocolo de miedo durante la interacción forzada con un perro.

Figura 5. Expresiones faciales en gato doméstico (*Felis cattus silvestris)* durante interacción interespecífica.

Figura 6: Biosíntesis de cannabinoides primarios en *C. sativa.*

Figura 7: Estructura molecular de CBD.

Figura 8: Individuo catalizador.

Figura 9: Tiempos de evaluación.

Figura 10. Imágenes radiométricas.

Figura 11. Escala de intensidad de expresiones faciales de miedo en el gato doméstico.

Figura 12. Modificaciones fisiológicas por efecto del miedo.

Figura 13. Expresión facial de rostro superior de tiempo basal comparada con tiempos de interacción negativa.

Figura 14. Lenguaje corporal y expresiones faciales del gato doméstico en distintos estados emocionales.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Mediana y error estándar de la media (SEM) de las puntuaciones de las UAF en los cuatro grupos experimentales durante los seis eventos.

Tabla 2. Mediana y error estándar de la media (SEM) de las puntuaciones de CFS en los cuatro grupos experimentales durante los seis eventos.

Tabla 3. Matriz de correlación grupo control “Solución salina”.

Tabla 4. Matriz de correlación del grupo CBD “Cannabidiol”.

Tabla 5. Matriz de correlación del grupo “Gabapentina”.

Tabla 6. Matriz de correlación del grupo FFS “Feromonas Faciales Sintéticas”.

Tabla 7. Mediana y error estándar de la media (SEM) de las puntuaciones de las conductas en los cuatro grupos experimentales durante los seis eventos.

Tabla 8. Promedio y error estándar de la media (SEM) de las puntuaciones de CSS en los cuatro grupos experimentales durante los seis eventos.

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Síntesis de UAF en gatos según el sistema CatFACS. Integración de músculos involucrados en las UAF y la impresión que se evidencia durante la expresión facial.

Anexo 2. Códigos designados para describir acciones que no involucran la participación de músculos miméticos, pero reflejan un cambio de apariencia en las expresiones faciales del gato.

Anexo 3 – Etograma Cat Stress Score (CSS) desarrollado por Kessler & Turner, 1997.

Anexo 4. Consentimiento informado.

Anexo 5. Matriz de correlación de expresiones faciales del grupo control "Solución salina".

Anexo 6. Matriz de correlación de expresiones faciales del grupo CBD " Cannabidiol".

Anexo 7. Matriz de correlación de expresiones faciales del grupo GABA "Gabapentina".

Anexo 8. Matriz de correlación de expresiones faciales del grupo FFS "Feromonas Faciales Sintéticas".

Anexo 9. Matriz de correlación de comportamientos del gato del grupo control “Solución salina”.

Anexo 10. Matriz de correlación de comportamientos del gato del grupo CBD “Cannabidiol”.

Anexo 11. Matriz de correlación de comportamientos del gato del grupo GABA “Gabapentina”.

Anexo 12. Matriz de correlación de comportamientos del gato del grupo FFS “Feromonas Faciales Sintéticas”.

Anexo 13. Matriz de correlación de CSS del grupo control "Placebo".

Anexo 14. Matriz de correlación de CSS del grupo "Cannabidiol".

Anexo 15. Matriz de correlación de CSS del grupo GABA "Gabapentina".

Anexo 16. Matriz de correlación de CSS del grupo FFS "Feromonas Faciales Sintéticas".

ABREVIATURAS

CBD: Cannabidiol

GABA: Gabapentina

FFS: Feromonas faciales sintéticas

IRT: Termografía infrarroja

OMSA: Organización Mundial de la Salud Animal

SNC: Sistema Nervioso Central

BSNT: Núcleo del lecho de la estría terminal

RGCs: Células ganglionares de la retina

DRN: Núcleo del rafe dorsal

SC: Colículo superior

VTA: Área ventral tegmental

LP: Núcleo lateral posterior del tálamo

PERI: Corteza perirrinal

BLA: Amígdala basolateral

CEA: Amígdala central

MGV: Núcleo geniculado lateral dorsal

LC: Locus coerelus

INS: Corteza Insular

PIL: Núcleo Intralaminar posterios del tálamo

PIR: Corteza piriforme

LA: Núcleo amigdaloide lateral

PAG: Gris periacueductal

PGN: Núcleo paragigantocelular

LH: Hipotálamo lateral

PVN: Núcleo paraventricular del hipotálamo

PB: Núcleo parabraquial

NMDA: N-metil-D-Aspartato

mGLU: Receptor neuronal metabotrópico

5-HT: Serotonina

NA: Noradrenalina

CRF: Factor librador de Corticotropina

PV: Palvalbumina

SOM: Somatostatina

CKK: Colecistoquinina

IN-GABA: Interneuronas GABAnérgicas

HHA: Hipotálamo-hipófisis-adrenal

SAM: Simpático adrenomedular

AMP: Músculos erectores de pelo

POA: Área preóptica del hipotálamo

IML: La columna de células intermediolaterales

EWN: Núcleo de Edinger-Westphal

SNP: Sistema Nervioso Parasimpático

Thermo-TRP: Canales de recepción termosensibles transitorios

kHz: Kilohercio

BEHAV: Conducta

FACS: El sistema de codificación facial

AUF: Unidades de acción facial

AU: Unidad de acción

EAD: Descriptores de acción auricular

AD: Descriptores de acción

SNS: Sistema Nervioso Simpático

DA: Sistema dopaminérgicos

SEC: El sistema endocannabinoide

$\blacktriangle^9$–THCA : Ácido $\blacktriangle^9$–tetrahidrocanabinoico

CBDA: Ácido cannabidiolico

CBCA: Ácido cannabicromenico

AAE1: Enzima activadora de acilo 1

OLS: Olivetol sintasa

OAC: Ciclasa del ácido olivetólico

CO^2 : Dióxido de carbono

AEA: Anandamida

2-AG: 2-araquidonoilglicerol

CYP 450: Complejo citocromo P450

FAAH: Enzimas amida hidrolasa de ácidos grasos

MAGL: Monoaciglicerol lipasa

FABP: Proteínas unidas a ácidos grasos

VCCG: Receptores dependientes de voltaje

TRPV: Receptor vallenoide de potencial transitorio

IV: Vía intravenosa

VO: Vía oral

VNO: Órgano vomeronasal

AOB: Bulbo olfatorio

G_{olf} : Receptores acoplados a proteína G

ROI: Regiones de interés

FC: Frecuencia cardiaca

FR: Frecuencia respiratoria

$T°_{REC}$: Temperatura rectal

CSS: Etograma de estrés felino

FGS: Feline Grimace Scale

ACC: Corteza cingulada anterior

PCM: Corteza prefrontal

M2: Corteza motora suplementaria

M3: Corteza motora cingulada rostral

M1: La corteza motora primaria

M4: Corteza motora cingulada caudal

LPMCv: Corteza premotora ventrolateral

RESUMEN

El miedo ocasiona reacciones fisiológicas y conductuales significativas en especies domésticas como el gato y representa un impacto en el nivel de bienestar cuando se manifiesta frecuentemente o por tiempo prolongado. La ausencia de control en el ambiente; así como la sobreestimulación frecuente ocasionan respuestas emocionales negativas como el miedo. Algunos ejemplos de ambientes hostiles que pueden provocar miedo en el gato doméstico con mayor frecuencia son eventos como la consulta médica, el transporte, el contacto con otros individuos desconocidos, entre otros. Además,, se menciona que al menos el 88.7% de los propietarios perciben un bienestar deteriorado e indeseable durante las consultas veterinarias y el transporte debido a las respuestas de miedo [1]. Bajo este contexto, la aplicación de sustancias sintéticas que efectúan una acción atenuante sobre las emociones negativas como cannabidiol (CBD), Gabapentina (GABA) y FFS (Feromonas faciales sintéticas) representan una alternativa viable que podría mejorar el impacto en el bienestar del gato. No obstante, la evidencia científica del efecto de estos modelos farmacológicos sobre las respuestas fisiológicas de miedo en gatos domésticos es limitada. Adicionalmente, el empleo de herramientas de diagnóstico no invasivo como termografía infrarroja (IRT), expresiones faciales y conductuales podría representar aplicaciones prácticas que faciliten aún más el manejo y la valoración durante el reconocimiento del miedo, especialmente en especies como el gato doméstico. En este sentido, son necesarias más investigaciones que establezcan las limitaciones y eficacia de los modelos farmacológicos y las variables de estudio no invasivas durante la valoración del miedo en gatos domésticos.

Por lo que, el objetivo del presente estudio fue valorar los cambios en la microcirculación superficial de las ventanas térmicas de rostro inferior y superior, dorsales y apendiculares; así como, la frecuencia e intensidad de expresiones faciales y conductuales, además de la frecuencia cardíaca, respiratoria y temperatura rectal por efecto de la dosificación única de cannabidiol, gabapentina y feromonas faciales sintéticas en un modelo de miedo ante la interacción perro-gato negativa. Se utilizaron 80 gatos domésticos de sexo indistinto divididos aleatoriamente en cuatro grupos: Control (Placebo, 2ml/gato oral), CBD (Cannabidiol, 2mg/kg oral), GABA (Gabapentina, 100mg/gato oral) y FFS (Feromonas Faciales Sintéticas, 2 atomizaciones/transportadora). Todos los gatos pasaron por seis fases experimentales: Tiempo basal positivo (T_{basal+}), Primer protocolo de miedo ($T_{1er\ fear}$), Primer reposo ($T_{1er\ rest}$), Tiempo basal negativo ($T_{basal\ -}$), Segundo protocolo de miedo ($T_{2do\ fear}$), Segundo reposo ($T_{2do\ rest}$). La administración de los fármacos se realizó al término de $T_{1st\ rest}$; y el tiempo trascurrido entre el suministro y la $T_{basal\ -}$ dependió de la naturaleza de cada fármaco. Se obtuvieron diferencias estadísticas en la temperatura superficial promedio de las ventanas térmicas y parámetros cardiorrespiratorios entre los tiempos y grupos experimentales. Los hallazgos también

exhibieron diferencias estadísticas en la frecuencia de al menos 27 de 48 Unidades de Acción Facial (UAF); y 18 de las 56 conductas; así como, en la intensidad de las expresiones faciales a través de la Cat Fear Scale (CFS) y conductuales a través de la Cat Stress Scale (CSS). En general, los grupos CBD, GABA y FFS exhibieron diferencias durante el $T_{2do\ fear}$, en contraste con el grupo control y $T_{1er\ fear}$. En conclusión, los resultados sugieren un efecto farmacológico atenuante de las alteraciones fisiológicas y conductuales en respuesta al miedo en gatos.

Palabras Clave: Gatos, miedo, gabapentina, cannabidiol, feromonas faciales sintéticas, termografía infrarroja, catFACS, conducta

ABSTRACT

Fear triggers significant physiological and behavioral reactions in domestic species such as cats and represents an impact on welfare when it occurs frequently or for long durations. Lack of environmental control and frequent overstimulation provoke negative emotional responses such as fear. Common hostile environments that often cause fear in domestic cats include veterinary visits, transportation, and introducing or contacting unfamiliar individuals within the colony, among others. Additionally, it has been reported that at least 88.7% of owners perceive an undesirable deterioration in welfare during veterinary visits and transportation due to fear responses [1]. In this context, using synthetic substances with calming effects, such as cannabidiol (CBD), gabapentin (GABA), and synthetic feline facial pheromones (FFS), offers a promising alternative to help reduce the impact on cat welfare. However, scientific evidence on how these pharmacological options affect the physiological fear responses in domestic cats remains limited. Moreover, non-invasive diagnostic tools like infrared thermography (IRT), facial expressions, and behavioral expressions may provide practical ways to better manage and assess fear in cats. Further research is needed to determine the limitations and effectiveness of both pharmacological treatments and non-invasive assessment methods in evaluating fear in domestic cats.

Therefore, the aim of this study was to assess changes in the superficial microcirculation of thermal windows in the upper and lower facial regions, dorsal and appendicular areas; as well as the frequency and intensity of facial and behavioral expressions, along with heart rate, respiratory rate, and rectal temperature after a single dose of cannabidiol, gabapentin, and synthetic feline facial pheromones in a fear model triggered by a negative dog-cat interaction. Eighty domestic cats of both sexes were randomly divided into four groups: Control (Placebo, 2 ml/cat orally), CBD (Cannabidiol, 2 mg/kg orally), GABA (Gabapentin, 100 mg/cat orally), and FFS (Synthetic Feline Facial Pheromones, 2 sprays/carrier). All cats underwent six experimental phases: Positive basal time (T_{Basal+}), First fear protocol ($T_{1er\ fear}$), First resting period ($T_{1er\ rest}$), Negative basal time ($T_{Basal\ -}$), Second fear protocol ($T_{2do\ fear}$), and Second resting period ($T_{2do\ rest}$). Drug administration took place at the end of $T_{1er\ rest}$, and the elapsed time between administration and T_{Basal-} depended on the nature of each drug. Statistical differences were observed in the average surface temperature of thermal windows and cardiorespiratory parameters across different times and groups. The results also showed significant differences in the frequency of at least 27 of 48 Facial Action Units (FAUs) and 18 of 56 behaviors, as well as in the intensity of facial expressions measured with the Cat Fear Scale (CFS) and behavioral responses measured with the Cat Stress Scale (CSS). Overall, the CBD, GABA, and FFS groups

showed significant differences during $T_{2do\ fear}$ compared to the control group and $T_{1er\ fear}$. In conclusion, the results suggest a pharmacological attenuating effect on physiological and behavioral alterations in response to fear in cats.

Keywords: Cats, fear, gabapentin, cannabidiol, synthetic feline facial pheromones, infrared thermography, CatFACS, behavior

1. INTRODUCCIÓN

Una interacción gato-perro negativa que cohabitan en el mismo hogar puede generar consecuencias significativas adversas para el bienestar de ambos animales. Dichas interacciones negativas pueden derivar en niveles inaceptables de estrés social o en un acceso limitado a recursos esenciales, como alimento y agua [2,3]. Además de que puede representar mayor estrés para el resto de la familia (tanto humanos como animales) y riesgos potenciales de lesiones debido al conflicto o competencia por el hábitat [4]. Estas interacciones interespecíficas se presentan con particular frecuencia en el contexto de las consultas veterinarias, especialmente en países latinoamericanos, donde los centros de atención médico-veterinaria —conocidos como "clínicas de pequeñas especies"— suelen carecer de instalaciones diferenciadas para cada tipo de mascota convencional. Esta limitación propicia escenarios de interacción no deseada tanto en las áreas de recepción como durante el abordaje clínico de los pacientes [5]. En el gato especialmente, la falta de control en el ambiente, por ínfimo que se considere, puede representar amenazas potenciales que originen la aparición de estados emocionales negativos como el miedo [6,7]. Por lo que, es comprensible que situaciones rutinarias previo, durante y posterior a la consulta veterinaria como: el transporte, la interacción con mascotas y personas desconocidas, el manejo durante el examen físico, la percepción de ruidos y olores extraños entre otros, funjan como estímulos negativos [8,9]. Particularmente, en la actualidad existe evidencia suficiente que sustenta el impacto fisiológico y conductual que ocasionan estas situaciones en el gato doméstico [10–13]. Aunque, un gran porcentaje de estudios valora únicamente variables conductuales convencionales. A pesar de que, diversos estudios evidencian la asociación entre las emociones de los animales y múltiples métodos que permiten valorarlas [14–18] . Un ejemplo claro de las herramientas novedosas y sofisticadas durante la valoración de alteraciones fisiológicas es la termografía infrarroja (IRT) [19–22]. La aplicación de métodos de evaluación no invasivos puede ser considerada favorable, ya que optimiza los resultados obtenidos, ofreciendo al profesionista veterinario objetividad y seguridad. El fundamento de la eficacia de IRT sobre el reconocimiento del miedo está basado en las alteraciones térmicas manifestadas por la activación de sistemas de lucha y huida durante la gestión emocional negativa [23–25]. De hecho, los reportes recientes asocian la disminución de la temperatura superficial en ventanas térmicas como la carúncula lagrimal de gatitos sometidos al aislamiento social [26,27]. Basándonos en la evidencia científica, se puede sugerir que la IRT podría ser eficiente durante el reconocimiento de miedo en gatos domésticos.

La identificación y estandarización de signos de miedo en gatos continúa siendo un reto por la diversidad anatómica de la especie, así como por ciertas particularidades relacionadas con el

repertorio conductual de éstos [22]. Dentro de la evaluación de los cambios conductuales, la expresión facial tiene el potencial de ser una herramienta que indica las experiencias emocionales de los animales [28]. En la actualidad se sugiere que gran parte de las especies animales estudiadas reflejan expresiones faciales de forma involuntaria como respuesta tanto a emociones negativas como positivas [29,30]. De hecho, existen sistemas estandarizados que codifican todas las posibles expresiones faciales en múltiples especies domésticas, entre ellas, el gato doméstico (Cat FACS) y optimizan la identificación de estas [31]..

Numerosos desafíos pueden provocar miedo; sin embargo, la respuesta individual a dichos estímulos está determinada por mecanismos neuronales internos que se actualizan con la experiencia del individuo, así como por rasgos intrínsecos del animal que condicionan su modo de afrontar el entorno. A gran escala, estas diferencias se traducen en alteraciones conductuales [17], fisiológicas [32] y cognitivas [33–35]. Adicionalmente, aún existe la controversia de que el lenguaje corporal no es un reflejo de las emociones internas del animal; sin embargo, existe una corriente que afirma una relación entre sí; por lo que, el reconocimiento de las emociones a través de herramientas que valoran los cambios en el lenguaje corporal podría representar un método de estudio eficiente [28,36].

Por otra parte, dentro de la implementación de aspectos bioéticos de las emociones negativas de animales no solo se aborda la prevención a través del reconocimiento; también la mitigación de estos [22,37]. De este modo, el empleo de sustancias sintéticas como el Cannabidiol (CBD), Gabapentina (GABA) y Feromonas faciales sintéticas (FFS) proveen una estrategia idónea para aminorar la intensidad del miedo de manera oportuna, y con esto a su vez, el impacto de las alteraciones fisiológicas y conductuales que este desencadena. CBD es un *fittocanabinoide* que interactúa alóstericamente con múltiples receptores involucrados en la neurobiología de las emociones como noradrenalina, serotonina, gabaérgicos, entre otros; además de los implícitos en el Sistema Endocannabinoide (SEC), hasta considerarse promiscuo [38,39]. La unión alostérica de CBD reduce la concentración de neurotransmisores excitatorios a nivel cerebral y con ello, alivia las alteraciones fisiológicas y conductuales mediante la restricción de vías de comunicación neuronales centrales y periféricas [40,41]. En gatos, se han observado resultados prometedores sobre las respuestas conductuales principalmente frente a estresores [42–45], alentando al campo científico a indagar sobre sus efectos en respuestas fisiológicas, y en este caso durante el miedo. Del mismo modo, la GABA refleja una actuación semejante, controlando el intercambio de moléculas como Ca^{+2} a través de los VGCC en las membranas neuronales y limitando los potenciales de acción que conceden la liberación de neurotransmisores en las rutas cerebrales de miedo [46–48]. Aunque, en un principio GABA se postuló únicamente como un coadyuvante analgésico [49], los hallazgos científicos demostraron su potencial ansiolítico y

ahora su posible participación en la privación de rutas de miedo [50,51]. Actualmente, se sabe que permite corregir o eliminar conductas poco deseables como la eliminación inadecuada, así como; reducir la manifestación de agresión durante los exámenes físicos o el transporte en gatos domésticos; no obstante, pocos estudios integran variables fisiológicas [52,53].

Finalmente, se sugiere que los productos compuestos con FFS modifican la mecanización de los estados emocionales [54] en los animales que pueden detectarlos y se usan ampliamente como complementos ambientales para reducir los problemas de comportamiento asociados con el estrés y la percepción de un ambiente estresante; principalmente en especies que tienden a manifestar patrones conductuales agonísticos bajo estímulos negativos; como lo es el caso de los gatos [55], incluso dentro de la consulta veterinaria [56]. Este tipo de complementos hormonales, se han utilizado como métodos para reducir el impacto de relaciones problemáticas entre especies como el gato y el perro [57–59]; y ha sido ampliamente aceptado por los propietarios debido a su practicidad en la aplicación; sin embargo, hasta ahora se desconoce el efecto sobre los estados emocionales de los animales.

Por esta razón, el objetivo del presente estudio es el reconocimiento del miedo y sus formas de evaluación a través de los cambios térmicos microvasculares, la expresión facial y el lenguaje corporal en el gato doméstico; así como, la eficacia de modelos farmacológicos como el CBD, GABA y FFS como coadyuvantes en el alivio de las alteraciones originadas.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 CAPÍTULO I

Marco histórico del gato doméstico (*Felis cattus linnaeus*)

2.1.1 Origen y domesticación del gato

No existe un dato preciso sobre la fecha exacta de migración de los primeros ejemplares del gato; por lo cual tampoco se conoce a ciencia cierta, la identidad del ancestro del gato doméstico. En este sentido, algunas fuentes describen que fue domesticado en regiones del este del Mediterráneo hace 3000 años [60]; considerando a esta como su área de distribución nativa; no obstante, en otros reportes se describe al gato montés del cercano oriente (*F. Silvestris lybica)* como su antecesor directo desde 9000 años atrás; que concuerda con la evidencia de restos de gatos de Polonia con una antigüedad de 4200 a 2300 a.C.; siendo estos, la evidencia actual más prematura [61]. Es claro que el trayecto de la domesticación del gato transcurre en el periodo neolítico temprano; caracterizado por un incremento potencial de la actividad antropológica dando como resultado el comienzo del impacto en el entorno del hombre; por lo que, esta es la posible razón que justifica su migración desde su área de distribución nativa hasta el Norte de Europa [62,63] . Aun con el desconocimiento de su origen preciso; la domesticación del gato es un tema ampliamente discutido debido a su impacto en el entorno del hombre [62].

La domesticación se conceptualiza como un mecanismo en el que los humanos manejan de forma directa y activa cierta población viviente ocasionando una intensificación en la relación e impacto en la evolución de la especie [64]. Esta se puede clasificar de acuerdo con el tipo de relación que desarrolle el humano con el animal; aunque un factor relevante a denotar es que, sin importar la clasificación, dentro de la relación que se establezca siempre debe existir un beneficio recíproco entre el humano y la especie en cuestión. Así por ejemplo, en gatos silvestres su domesticación se engloba en la categoría de sinántropos; ya que obtienen beneficios al coexistir en los entornos modificados por los humanos sin necesidad de interactuar directamente con estos [61]. Entonces; ciertos autores mencionan que la domesticación del gato fue resultado de la apertura en la cría de ganado y la consecuente formación de colonias de roedores comensales; que ocasionó la conducta de comensalismo ocasional por parte del gato al obtener recursos alimenticios como los roedores [4,62]. En conclusión, la trayectoria

cronológica de la dispersión y naturaleza de relación evolutiva con los humanos por parte del gato es compleja y existe múltiple información desconocida.

2.1.2 Descripción y distribución de la especie

La expansión geográfica del gato doméstico ha transcurrido ampliamente como respuesta al rediseño antropológico del ambiente; ocasionando su extensión a nivel mundial [60].

Genéticamente, existe una gran similitud entre el gato del neolítico y el gato doméstico actual; sin embargo, a la fecha existen más de 30 razas distintas que comparten una variedad de formas, tamaños y colores; así mismo, este ejemplar manifiesta conductas características de un depredador o comensal oportunista ágil; por lo que su estatus a nivel mundial está dentro de las 100 especies exóticas invasoras de alto riesgo [60,61].

2.1.3 Importancia del gato a nivel social, cultural y religioso

En el recuento cronológico de la actividad humana sobre el planeta se destaca su estrecha relación con los animales, ya que bajo contextos religiosos o culturales se intuye que los animales existen para servir al humano o viceversa; lo cual depende de percepciones influenciadas desde los procesos de domesticación de cada especie. Al remontarse a épocas prehistóricas, se revela el rol trascendental de los animales para la evolución del hombre primitivo y el avance de sus culturas, por lo que es sabido que en la antigüedad se mantenía una visión de semejanza más amplia con ciertos animales. Las funciones principales que desempeñaban los animales desde la prehistoria hasta la actualidad se relacionan con obtención de recursos como el alimento y la vestimenta; no obstante, con el paso del tiempo su finalidad fue obteniendo mayor complejidad al convertirse en símbolos culturales o religiosos, que serían venerados y apreciados como seres superiores y pasarían a desempeñar únicamente el sujeto de compañía [61]. Esta conducta antropológica perduró por bastante tiempo en civilizaciones sofisticadas y con mayor grado de avance tecnológico como los egipcios; quienes consideraban al gato como una deidad; y en épocas más contemporáneas se ejemplifica a los Romanos como culturas que prevalecían con cierto culto hacia los felinos [36].

Bajo este contexto, es evidente que la imagen proyectada por el animal actual esta influenciada desde épocas antiguas, por el marco referencial acumulado de forma natural; y por lo tanto, las características que el humano haya decidido otorgarle fueron conferidas por la interpretación metafórica previa; y en consecuencia se convierte en un factor determinante que construye las conductas dirigidas por el humano hacia cada especie; sin embargo, esta imagen diseñada por

la percepción humana no siempre es compatible con las características innatas de la especie [36].

Específicamente el gato, adoptó una postura mutualista en el entorno del humano [4]; lo cual permitió su amplia distribución a nivel mundial; reflejándose actualmente una población significativa al desempeñar el papel de animal de compañía favorito; en este sentido, se estima que en países en desarrollo la población de gatos supera los 60 millones representando más del 20% de los hogares que albergan un gato doméstico [65]; e incluso en países en desarrollo se observa una conducta de distribución similar, ya que en algunos casos la población supera los 15 millones de ejemplares por región. Entonces, actualmente el gato doméstico ocupa un sitio privilegiado dentro del entorno del ser humano, posicionándose como una de las mascotas más populares a nivel mundial y superando considerablemente a mascotas tradicionales como el perro [7].

La apertura del ser humano hacia el gato doméstico se originó en un contexto religioso y cultural que acompañó su proceso de domesticación [66]. La interacción con el humano no modificó de manera sustancial su instinto natural, lo que permitió la conservación de repertorios conductuales muy similares a los de su antecesor silvestre. El gato, moldeado por la naturaleza como un cazador solitario y autosuficiente, ha alcanzado gran popularidad no solo por estas características, sino también por sus mecanismos de comunicación con congéneres y humanos, los cuales se especula que surgieron como consecuencia de la domesticación, al favorecer la adquisición de un sistema social más flexible [7,61]. De forma contradictoria, las características como la independencia y exclusividad ocasionaron desconocimiento de aspectos como su naturaleza, etología y salud; por lo que, también se convierte en una de las especies más incomprendidas por el ser humano [6]. Entonces, sus mismos sistemas de comunicación se han vuelto una red compleja para el humano, ocasionando desequilibrio en las conductas naturales de la especie y dificultando en algunas ocasiones, la convivencia armónica con sus propietarios. No obstante, en múltiples eventualidades, estas conductas consideradas anormales son más bien conductas naturales primitivas de la especie que el propietario desconoce, descalifica y considera indeseables [61].

Asimismo, la limitada modificación de su naturaleza a través de su evolución trae como premisa características evidentes de su antecesor, como las conductas hurañas que reflejan su autocuidado y protección; evitando completamente siniestros que lo sitúen en entornos peligrosos o que no tengan bajo control [22,61]. Esto representa el origen de conductas “agresivas” o de protección que se convierten en un riesgo potencial para el humano. En este sentido, independientemente de la naturaleza o patología conductual, la manifestación del

comportamiento es un indicativo de bienestar en el animal; por lo que el contexto sociocultural y religioso de la especie; se convirtió en un aspecto contradictorio y que requiere profundizar en su estudio para continuar el avance científico [22].

2.1.4 El bienestar animal en la sociedad y la ciencia

La historia de los animales desde una perspectiva ética tiene su origen en corrientes filosóficas que buscaban fomentar una relación equilibrada y respetuosa entre los humanos y los animales; dando inicio al desarrollo de múltiples conceptos o afirmaciones que van desde la visión del empleo de un animal con fines de satisfacción humana sin ocasionarles sufrimiento innecesario hasta la urgencia de diseñar normas que protejan y busquen un trato humanitario hacia los animales [66].

Al remontarnos a épocas de la segunda guerra mundial, se vuelve trascendental la mención de un reporte de caso específico de experimentación con humanos; en el cual los sujetos de estudio sometidos al experimento cursaron por un protocolo falto de ética que impactó en la sociedad al ser divulgado, dando como respuesta la implementación de estrictos códigos legislativos con el fin de regular la experimentación en humanos; sin embargo, esta restricción ocasionó el incremento exacerbante del uso de animales como modelos de estudio [67]. A raíz del aumento sin normativa establecida, como en la experiencia previa, se originó la protesta de varias instituciones como voceras de la regulación de uso de animales con fines de investigación; obligando a las instituciones gubernamentales encargadas a diseñar códigos para el correcto aprovechamiento de estos [22].

La bioética es un punto de convergencia entre la sociedad y la práctica técnico-científica, ya que permite el reconocimiento de los animales como seres sintientes y con cierto raciocinio primario. Al buscar integrar el empleo de discursos éticos desde un trasfondo moral en disciplinas como la medicina veterinaria, la bioética se convirtió en el puente para el desarrollo de ciencias como el bienestar animal [22].

Bajo este contexto, el campo del bienestar animal tiene múltiples definiciones que de forma simplificada explican que “es un estado del individuo con respecto a sus intentos para sobrevivir a las condiciones de su entorno” [68]. Si bien, es cierto que el nacimiento de este campo fue causado por la inconformidad de la comunidad científica con respecto a los sistemas productivos de animales “de granja”, ya que uno de los primeros escritos que revolucionaron la industria pecuaria antigua fue “*Animal Machines”* publicado por Ruth Harrison quien denotó el trato inadecuado que recibían los animales de producción. Como resultado, se logró enfatizar la

relevancia de entender la biología de los animales incluyendo sus repertorios conductuales, sus frustraciones y la resolución de sus necesidades. Asimismo, se publicó el reporte "*The five freedoms",* que tenía como objetivo principal definir las necesidades básicas para un animal con bienestar [69].

De forma paralela, el avance científico en torno a la biología de los animales demostró que el comportamiento y aspectos neurológicos los posicionan como autónomos; por lo que, la evidencia científica confirmó un grado de raciocinio en los animales; contribuyendo cada vez más a la afirmación de su capacidad para sentir [6,36,70].

Asimismo, se ha reportado la similitud neurobiológica de ciertas especies con los humanos. Regiones cerebrales, neurotransmisores trascendentales e inclusive el nivel de plasticidad neuronal revelan la habilidad de orquestar toda una red neurológica que desencadene desde sensaciones primitivas hasta emociones negativas o positivas que impactan en el estado del animal [71–73]; concordando con discursos anteriores como el de Darwin, quien mencionó que los animales sentían emociones como el placer, miedo y felicidad, entre otras [74].

Hasta ahora, surge la reflexión: cuanto mayor sea el conocimiento que se adquiera sobre la biología y salud de los animales, mayor es la semejanza entre especies y el impulso para seguir desarrollando investigaciones que promuevan la interacción racional, sensible y correcta con los animales [22].

Instituciones gubernamentales de múltiples regiones aumentan su interés por impulsar la ciencia del bienestar e implementar legislaciones fundamentadas con bases científicas; así como, el diseño de métodos de valoración del bienestar y salud animal cada vez menos invasivos y con mayor objetividad. La OMSA difunde la función esencial del uso de animales vivos para la experimentación que aportará grandes contribuciones al bienestar humano y animal; entonces, vincula la creación de códigos que regulen rigurosamente su uso [75].

La magnitud y expansión de las normativas que están en funcionamiento actualmente también están sujetas a características como la religión, la cultura y el desarrollo de los países; por lo que, las políticas y su reconocimiento, no genera el mismo impacto en todas las regiones; además, aunque el progreso científico es excepcional; se evidencia el gran desconocimiento de aspectos biológicos y la relevancia de continuar su investigación [66].

2.1.5 Las emociones en el campo del bienestar

Actualmente, en el esfuerzo por la evolución del bienestar en los animales, el progreso científico ha completado el esquema inicial de las 5 libertades en los animales implementando esquemas como el de los *"5 dominios",* que estipulan la necesidad de valorar estados negativos y positivos; añadiendo al diseño un dominio mental que permite el reconocimiento de alteraciones mentales y experiencias negativas durante la evaluación del bienestar en los animales [76]. De forma similar, existe una variedad de estudios reportados en los últimos años que se enfocan en aspectos neurológicos de sensaciones como las emociones en animales; que buscan ampliar los métodos de evaluación del bienestar fundamentando desde principios intrínsecos de la biología de los animales [77–79].

En el estudio de la valoración emocional en animales, los neurocientíficos han recurrido a la adaptación de métodos empleados en humanos, aplicándolos a medidas específicas en animales e integrando indicadores cognitivos, fisiológicos y conductuales, entre otros [7]. La neurociencia afectiva sustenta la existencia de mecanismos cerebrales fundamentales responsables de la generación de emociones primarias. Desde una perspectiva neurobiológica, se han identificado siete neurocircuitos básicos y funcionales que regulan las emociones y conductas tanto en humanos como en animales. Estas redes se localizan principalmente en estructuras subcorticales con millones de conexiones dirigidas hacia el sistema límbico. Entre ellas, la ira, el miedo y el pánico constituyen tres sistemas neurobiológicos asociados a la evocación de emociones negativas [80]. Otros autores también han probado métodos distintos para valorar las experiencias emocionales en los animales; generando evidencia científica que permite observar la semejanza anatómica y funcional entre múltiples especies animales y el humano; por ejemplo, el hallazgo de vías neuronales [81–83], neurotransmisores específicos [84,85] e inclusive interneuronas activadas bajo distintos estímulos negativos o positivos asociados a estados emocionales [86]; así mismo, en un principio el enfoque bienestarista estaba direccionado hacia el estudio de las emociones negativas relacionadas con el estrés; por lo que una gran parte de los reportes actuales se desarrollaron bajo este tenor; no obstante, la emociones positivas comienzan a ser estudiadas con mayor frecuencia [87].

La información necesaria para distinguir entre una emoción negativa y positiva es desconocida actualmente; los estudios emplean estímulos negativos o positivos para valorar su impacto o validar herramientas para su futura evaluación clínica [7]. Hasta ahora, toda la información recopilada sobre las estructuras anatómicas, moléculas cerebrales, entre otros componentes que configuran los estados emocionales en animales [88]; lo cual ocasiona la apertura de nuevas investigaciones enfocadas en la resolución de este dilema.

2.2 CAPÍTULO II

Aspectos neurofisiológicos y conductuales del miedo en el gato doméstico, y métodos de valoración no invasivos.

2.2.1 Principios de las emociones negativas

Una emoción se define como una serie de adaptaciones fisiológicas, conductuales y cognitivas provocadas por la percepción de un estímulo (interno o externo) procesado, integrado y traducido por el Sistema Nervioso Central (SNC) que promoverá la supervivencia del organismo [89]. En animales, las emociones cumplen funciones regulatorias diseñadas para afrontar las modificaciones del medio. Se ha demostrado que es posible revelar el estado emocional de un animal a través de expresiones conductuales y ajustes fisiológicos [90,91]. Particularmente, el miedo es una emoción negativa causada por entornos adversos; y puede considerarse una reacción inmediata de supervivencia activada por ambientes poco favorables percibidos como amenazas inminentes o potenciales [92]. Además, logra concebirse de forma innata o adquirida. Por ejemplo, el miedo provocado por depredadores, dolor, fobias, entre otros; se clasifica como innato ya que son mecanismos ejecutados naturalmente sin necesidad de experiencia previa. Esto significa que el individuo nace con la capacidad de operar sistemas neuronales básicos que le fueron heredados. Por lo que, el ingreso del estímulo al organismo ocasiona una reacción en cascada que de forma simultánea restringe redes neuronales específicas para promover el desempeño de patrones conductuales, fisiológicos y cognitivos de mayor adaptación y así garantizar la supervivencia del individuo [80].

Adicionalmente, el campo de la neurociencia afectiva establece la existencia de siete sistemas operativos básicos que regulan la conducta y las emociones en animales y humanos [93]. Las complejas redes neuronales que integran estos neurocircuitos se distribuyen en regiones subcorticales del cerebro, como el hipotálamo, el tálamo medial y el mesencéfalo. La ira, el miedo y el pánico se clasifican como sistemas neurobiológicos de valencia negativa, diferenciándose entre sí por sus mecanismos de activación. La ira defensiva puede ser evocada por el sistema neurobiológico del miedo, lo que evidencia una estrecha interrelación entre ambos sistemas operativos. Asimismo, existe evidencia sustancial de que el gato doméstico comparte estructuras cerebrales superiores, como la amígdala, que presentan una sincronización sofisticada comparable a la observada en diversas especies ampliamente estudiadas [94]. La estabilidad y semejanza de los sistemas neurobiológicos permite posicionarlos como universales en la mayoría de los animales; exceptuando diferencias

mínimas entre especies. Así también, durante el procesamiento emocional y conductual de orden secundario y terciario se presentan complejidades asociadas al aprendizaje y la conciencia; las cuales marcan el grado de distinción en el curso de los procesos cerebrales primarios entre los mamíferos [80]. Es preciso resaltar, la influencia del entorno social y las interacciones del individuo sobre la modalidad de reacción que adopte el organismo, ya que las señales emitidas representan una vía de comunicación trascendental que favorece la coexistencia del animal [95].

2.2.2 El cerebro del gato

La evolución neuroanatómica del género félido data de hace 30 millones de años [62]. A lo largo de esta progresión se han esculpido diferencias anatómicas y funcionales que fomentan el interés sobre la relación entre el rediseño estructural del cerebro en el gato y el funcionamiento biológico. En este sentido, al examinar el desarrollo progresivo, se observaron modificaciones relevantes tanto en el diseño del cráneo como de la materia cerebral. El felino moderno presenta una expansión de la neocorteza cerebral dirigida ventralmente hacia el lóbulo temporal, así como múltiples configuraciones dimensionales en regiones corticales de ambos hemisferios. Los surcos coronolaterales, suprasilvianos y ectosilvianos se arquearon y definieron significativamente en contraste con el felino primitivo. Dada esta ampliación hacia la zona anterior, se provocó la compresión rostrocraneal de regiones corticales como el bulbo olfatorio y el desplazamiento hacia caudal de diversas zonas [96,97]. Entonces, aclarando dicha transformación podemos establecer que, desde la concepción universal de un individuo, el origen del cerebro parte de un ectodermo diferenciado que moldea un cilindro hueco para a partir de esta base desarrollar una estructura con gran complejidad; y simultáneamente el cráneo parte del mesodermo y la cresta neuronal, quienes brindan los compuestos óseos para su ensamblaje. Aun con esta diferencia en su origen, la dinámica de formación es paralela y se acompaña entre sí, dando como resultado una incorporación uniforme para que encajen a la perfección; por lo que, en respuesta, durante la trayectoria evolutiva el incremento de la especialización cerebral está en función de la construcción craneal o viceversa [98].

Aunque la configuración craneal del felino moderno se puede relacionar con un tipo de especialización de las regiones rediseñadas [96,98] existen contradicciones diversas. Por ejemplo, el cerebro anterior tiene una relación más estrecha con el procesamiento emocional y conductual, por lo que; las configuraciones neuroanatómicas presentes en el felino moderno podrían asociarse a las adaptaciones funcionales de estos mecanismos. No obstante, bajo este contexto referencial, la ubicación de los siete neurocircuitos biológicos de las emociones se almacena en áreas subcorticales, y la neocorteza, ubicada en una zona distinta, no representa

una función específica directa [80]. Pero, algunas estructuras subcorticales como el núcleo geniculado medial (MGV y núcleo del tracto solitario (BSNT) presentan diferencias importantes de forma y dimensión; al comparar la topología cerebral de felinos indígenas (*Felis jaguarondi)* y modernos *(Felis domestica)* [99]. Así mismo, la función indirecta de la neocorteza cerebral sobre el procesamiento emocional, también podría influenciar el desarrollo de emociones adquiridas, mediante la plasticidad neuronal por aprendizaje [80].

Existe evidencia sobre la influencia de la adaptación estructural del cráneo y cerebro felino sobre repertorios conductuales y fisiológicos específicos. Por ejemplo, el guepardo (*A. jubatus*), posee una masa craneal pequeña con una extensión horizontal que da la percepción de un cráneo abovedado y acortado cranealmente, además de agrandamiento en procesos cigomáticos, narinas y órbitas. Estas características estructurales le confieren la capacidad de perfeccionar sus estrategias de caza. La reducción de la densidad craneal por efecto de los huesos aligerados y una apertura nasal mayor por el alargamiento de las fosas; le permiten al guepardo, el ingreso de un mayor volumen de aire que ayuda a prolongar sus persecuciones. Entonces, el guepardo reunió durante su evolución, anatomía y fisiología altamente especializadas para mejorar sus conductas de caza a través de una biomecánica sofisticada [100]. Estas configuraciones, también podrían tener un rol importante durante la dinámica en respuesta a las emociones; y aunque se desconoce la relación directa entre el procesamiento emocional y la evolución de las estructuras neuroanatómicas, sin embargo, se menciona su influencia.

En la búsqueda de complementar la información neuroanatómica de la especie felina actual, se descubrió que los gatos domésticos comparten una variabilidad individual a nivel cerebral que modifica levemente las regiones de su masa [101]. Entonces, basándonos en la evidencia reportada se puede establecer una especialización paralela que optimiza las respuestas emocionales y busca siempre garantizar la supervivencia de aquellos individuos con adaptaciones favorables en el medio.

2.2.3 Neurofisiología del miedo

2.2.3.1 Áreas cerebrales del miedo

El complejo amigdaloide es un centro cerebral donde converge la información originada en regiones subcorticales y corticales durante el procesamiento emocional [102–104]. Al ser una estructura superior conserva conexiones masivas con los sistemas neurobiológicos [80]. La agrupación de neuronas que la constituyen se concentra en lo profundo del lóbulo temporal de todos los animales vertebrados; e incluso es una estructura heterogénea al ser originada por una colección de núcleos anatómica y funcionalmente distintos [105].

La amígdala evalúa la información y efectúa acciones moduladas según el origen y la clasificación del estímulo. Se sabe que está involucrada en el mecanismo tanto de miedo innato como adquirido [106]. Investigaciones publicadas mostraron esta función del complejo amigdaloide mediante la aplicación de lesiones reversibles, inactivación de neuronas, entre otros mecanismos; que permitieron observar la inhibición o reacción de la respuesta a múltiples estímulos nocivos [107,108].

Bajo este contexto, el complejo basolateral (BLA) y central (CEA), representan los dos núcleos amigdalinos de mayor contribución durante el procesamiento del miedo; en otras palabras, el BLA recibe información sensorial de diversas fuentes corticales y subcorticales, y a su vez proyecta millones de axones al CEA. A partir del núcleo central, la información procesada, es remitida a áreas cerebrales de respuesta como gris periacueductal (PAG), núcleo paragigantocellularis (PGN), hipotálamo lateral (LH), paraventricular del hipotálamo (PVN) y Núcleo parabraquial (PB) [105].

El complejo BLA, se compone de tres áreas: núcleo lateral, basolateral y basomedial [105,109]. Bajo este contexto, un estudio en gatos mostró que, durante el proceso de anticipación a estímulos nocivos, el complejo Lateral (LA) acelera su velocidad de activación neuronal y como efecto secundario se refleja una sincronización de las descargas eléctricas. Cuando esto sucede, las oscilaciones en las ondas de descarga del núcleo lateral promueven la interacción sinérgica entre el complejo amigdaloide y regiones corticales. Concretamente, los gatos lograron establecer los periodos de silencio (5 s) como una alerta de la futura descarga eléctrica en miembros posteriores. Al monitorizar la respuesta amigdaloide al miedo condicionado por la interrupción del sonido, descubrieron un incremento en la frecuencia de descargas eléctricas en neuronas del área LA (<1.21 Hz) en comparación con la fase control; es decir, gatos sin condicionamiento, los cuales por el contrario exhibieron una disminución espontánea durante la omisión de ruido. Además, observaron ajustes en la presión arterial de la arteria femoral durante y después de la interrupción (<22.7 mmHg y 47.7 mmHg) en comparación con los valores basales. Así también en variables como la frecuencia cardiaca (hasta 121 latidos/min). De modo que, basándonos en la evidencia, se destaca la aportación esencial del amígdala y la inevitable respuesta fisiológica fomentada por el miedo [94].

Un gran número de estudios sobre la correlación del miedo y el interior de la amígdala, se han desarrollado en modelos de estudio convencionales como los roedores. En virtud de la semejanza universal entre especies, existen comparaciones que denotan la afirmación [80]. Por ejemplo, la similitud de las rutas neuronales proyectadas desde el telencéfalo basal y el hipotálamo hacia el complejo amigdaloide es significativa entre el gato y la rata. Adicionalmente,

los hallazgos confirman que ciertas estructuras como el núcleo PVN, BSNT, el área preóptica medial, núcleo del tracto olfatorio, el pálido ventral, entre múltiples otros; reflejan amplias conexiones con la amígdala, al ser resaltados por una sustancia difundida en regiones específicas del cerebro que posibilitaron el mapeo cerebral [104]. Entonces, la dinámica de integración al interior del cerebro permite una armonía casi perfecta durante la sincronización de las inmensas subpoblaciones neuronales delimitadas por la región de origen (Ver figura 1).

2.2.3.2 Circuitos neuronales de acceso durante el miedo

Hasta este punto, se reconoce el protagonismo del complejo amigdaloide durante el proceso emocional, pero también la contribución de diversas áreas colindantes durante la distribución e integración de la información percibida [110].

En el orden de recepción del estímulo, las concentraciones neuronales próximas a las estructuras superiores se caracterizan por centralizar la información proveniente del entorno y transmitir la respuesta codificada a través de rutas dinámicas que facilitan su conducción. El estímulo externo es procesado mediante la vía de acceso predominante [81]. Un ejemplo clave en la comprensión de las bases neuronales del miedo fue la identificación de las neuronas retinianas, encargadas de detectar y transmitir las variaciones de los estímulos visuales. Las señales de luz son detectadas por las células ganglionares de la retina, que más bien son terminaciones neuronales con dirección ascendente a estructuras secundarias como núcleo del rafe dorsal y colículo superior (SC). Aunque se desconoce una parte de las bases neuronales correspondientes a esta vía de acceso, la ruta se completa mediante las inervaciones a centros como el área ventral tegmental (VTA), el núcleo lateral posterior del tálamo (LP), la corteza perirrinal (PERI); que a su vez culminan su transporte en regiones amigdalares superiores [111]. Así mismo, en algunos mamíferos, la captura de configuraciones acústicas de nivel ecográfico utiliza una ruta distinta a la mencionada, ya que son transportados por la médula espinal para atravesar y activar el PGN y el *Locus coerelus* (LC), ubicados en la parte dorsal de la protuberancia en el tronco encefálico. [81,103,112]. Específicamente en gatos, esta vía de acceso es de gran relevancia. Debido a que el rango auditivo de los gatos domésticos (*Felis catus)* se extiende hasta los 78 kHz, rebasando los límites audibles para el humano (18 kHz) y representando un potencial ultrasónico para detectar frecuencias de diferente magnitud. Sin embargo, dadas estas particularidades, el gato es vulnerable al ruido ambiental excesivo y por lo tanto, las repercusiones son negativas al sensibilizar la estimulación [113]. Este argumento se reafirma por Furgala et al. [8] al evaluar el impacto de la emisión de un sonido pregrabado (Vocalizaciones de perros que rondan los 96 kHz) durante un examen físico general en gato

doméstico, donde observaron ajustes fisiológicos y conductuales asociados al miedo; como el incremento de frecuencia cardiaca (150 a 200 lpm) y respiratoria (45 a 60 rpm); además de mayor manifestación de conductas de escape, escondite y lamidos de belfos.

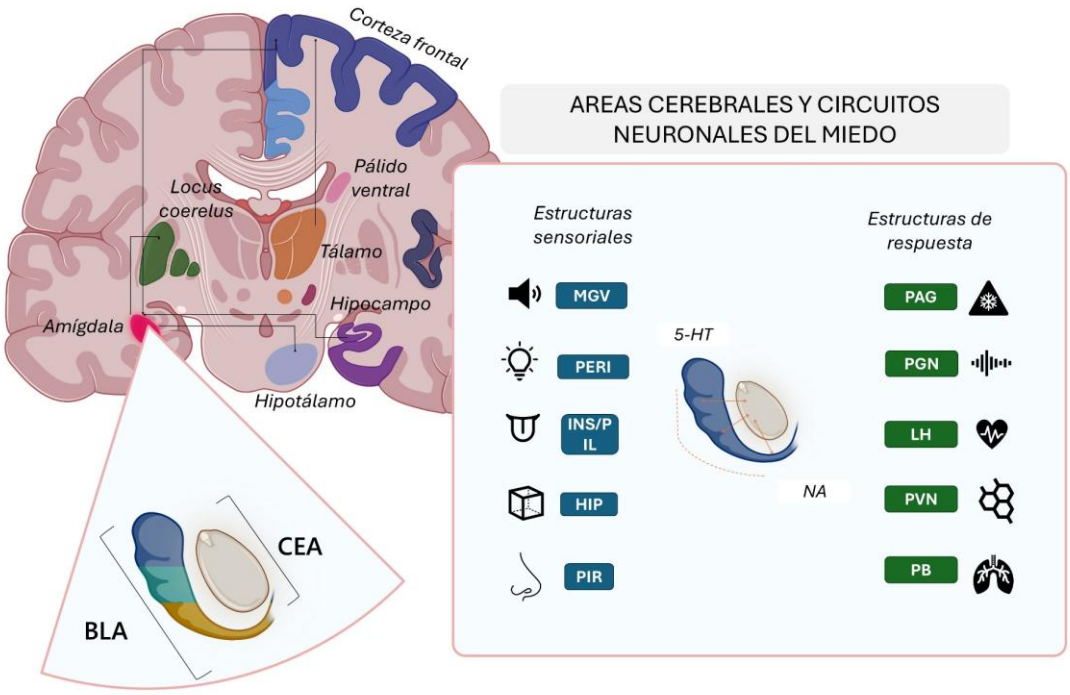


Figura 1. Neurofisiología del miedo. Regiones cerebrales y circuitos neuronales involucrados en el desarrollo orgánico del miedo. La esquematización muestra la ubicación y conexiones de las regiones cerebrales relevantes en la mecanización cerebral del miedo. Protagonizando el centro amigdaloide y su subdivisión interna. Asimismo, se observan los centros cerebrales superiores sensoriales y las estructuras de respuesta o salida. Los símbolos que acompañan cada centro representan los sentidos u órganos de actuación. También ciertos neurotransmisores de actuación durante el flujo de conducción. Abreviaciones: BLA: Amígdala basolateral; CEA: amígdala central; MGV: Núcleo Geniculado Medial; PERI: Corteza perirrinal; INS: Corteza Insular; PIL: Núcleo Intralaminar posterior del tálamo; HIP: Hipocampo; PIR: Corteza piriforme; PAG: Gris periacueductal; PGN: Núcleo paragigantocelular; LH: Hipotálamo lateral; PVN: Núcleo paraventricular del hipotálamo; PB: Núcleo parabraquial; NMDA: N-metil-D-Aspartato; mGLU: Receptor neuronal metabotrópico; 5-HT: Serotonina; NA: Noradrenalina; CRF: Factor librador de Corticotropina [80,92,114–116]. Creada en Biorender en 2024.

2.2.3.3 Comunicación molecular del cerebro

Interneuronas

En esencia, la comunicación intracerebral entre los núcleos que colaboran en el procesamiento del miedo es promovida por el grado de contacto neuronal. Sin embargo, el tipo de neuronas que facilitan la interacción eléctrica representa un papel crucial [117].

La población de células neuronales concentradas en regiones cerebrales superiores como el complejo amigdaloide se subdivide de acuerdo con los moduladores moleculares que expresan y la posición que adoptan dentro de la cadena de distribución de impulsos. Las interneuronas son células no piramidales que adoptan una postura de asistencia a las células piramidales. Sus axones son de un alcance menor al de las neuronas piramidales, aunque su participación durante la conducción de la excitación es de gran relevancia [118]. En un sentido estricto, las subpoblaciones de interneuronas descubiertas dentro de las regiones amigdalares expresan neuroquímicos diversos como: Palvalbumina (PV), somatostatina (SOM), colecistoquinina (CKK), entre otras [84].

Las interneuronas GABAérgicas (IN-GABA) son abundantes en una gran cantidad de regiones cerebrales como: la neocorteza, la corteza prefrontal, entre otras. La búsqueda de subpoblaciones de IN-GABA, reveló su participación en respuestas al miedo social en roedores [119]. Su heterogeneidad y multifuncionalidad optimizan la modulación del flujo de señales dinámicas dentro de la red neuronal. No obstante, el hallazgo de las subpoblaciones de IN y sus roles dentro de las bases cerebrales continúa en proceso [120].

Neurotransmisores

La acción neuroendocrina mediada por el SNC subyace el afrontamiento del organismo a través de liberación de diferentes moléculas. La densidad de la materia extracelular es modificada según la concentración de neurotransmisores. Estas moléculas son liberadas por las extensiones dendríticas de las neuronas concentradas en núcleos cerebrales implicados en la respuesta al miedo. Las rutas con mayor reconocimiento durante la modulación del estrés y el miedo son la noradrenérgica, dopaminérgica y serotoninérgica [121] (Ver figura 2).

Existe una variedad múltiple de neurotransmisores involucrados en las emociones como el neuropéptido Y, la oxitocina, diversos opioides, entre otros, que contribuyen con la transferencia sináptica de estímulos en regiones cerebrales estratégicas para su subsecuente integración y expresión en mecanismos emocionales [122].

Específicamente durante el miedo, la secreción de segundos mensajeros como las catecolaminas puede coordinar la estimulación del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) en su porción simpática, promoviendo ajustes fisiológicos como: dilatación pupilar, modificación del

ritmo cardiaco y patrón respiratorio, entre otros [122]. Un ejemplo útil, son los estudios que monitorizan la actividad de la población neuronal noradrenérgica. En gatos domésticos se exhibió que durante desafíos como ruido blanco o vocalizaciones de un depredador (perro) la actividad neuronal de esta población aumenta drásticamente en regiones cerebrales asociadas a la gestión del miedo como el LC. Además de una activación escalonada del SNS e incremento plasmático de norepinefrina [123–125]. En concordancia con las respuestas de sobresalto acústico en roedores a través de choques eléctricos en las plantas de las patas, que disminuyen la concentración del neurotransmisor NA (noradrenalina) en la amígdala. Como resultado, se observa una abolición de la conducta de sobresalto durante el estímulo aversivo [103]. Esto se explica, debido a la baja concentración de catecolaminas que provoca una estimulación limitada del SNA.

Por otra parte, el sistema serotoninérgico (5-HT) está presente en la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal. Se han identificado concentraciones basales de tres subtipos de receptores serotoninérgicos como: 5-HT_{1a}, 5-HT_2 y 5-HT_3. Particularmente en gatos, el rastreo cerebral reveló una concentración de este neurotransmisor en la región anterior de la amígdala, el tronco encefálico y el hipotálamo [126]. Al examinar su función, se observó que regulan los niveles de excitabilidad mediante el accionamiento de IN-GABA en estas regiones, con la finalidad de contribuir con el aprendizaje y la consolidación de memorias del miedo; esto se demostró en animales cuando el condicionamiento al miedo indujo una liberación extracelular de los subtipos de receptores 5-TH en la BLA y la corteza prefrontal; influenciando la respuesta durante la percepción del miedo [121,122].

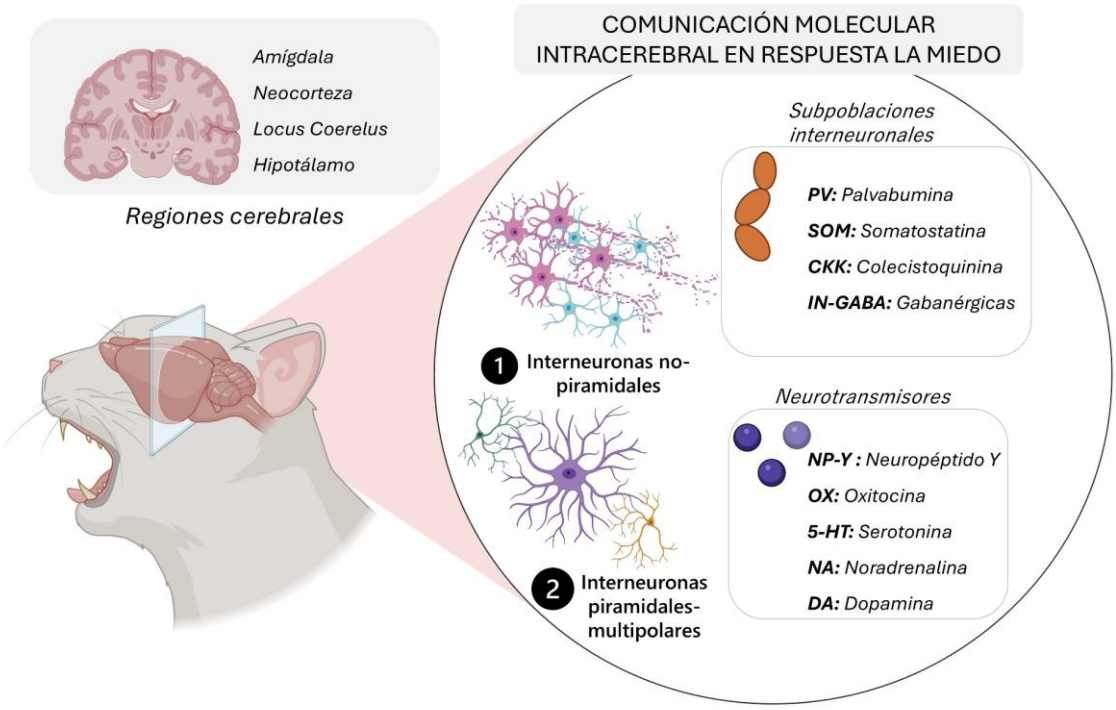


Figure 2. Neuroquímica de la comunicación cerebral durante una respuesta emocional negativa. Mediadores químicos (NP-Y, OX, 5-HT, NA, DA) liberados a la matriz extracelular de la hendidura sináptica entre poblaciones neuronales situadas en regiones cerebrales superiores. Así también los neuroquímicos (PV, SOM, CKK, IN-GABA) expresados con dominancia en poblaciones neuronales de asistencia [88,105,114,127,128]. Creada por Biorender en 2024.

2.2.4 Modificaciones fisiológicas por efecto del miedo

Los aspectos fisiológicos y conductuales del miedo han sido ampliamente estudiados en animales y humanos, y sus respuestas parecen compartir una gran semejanza. En términos neurológicos, el complejo BLA es el área de recepción que da paso al complejo CEA; sin embargo, ciertas rutas neuronales ingresan sus axones directamente al CEA. Independientemente de la ruta de acceso, la información capturada por el centro de la amígdala será evaluada para codificar una respuesta fisiológica o conductual [105].

El miedo induce acciones orgánicas que evadirán el estímulo adverso para garantizar la supervivencia del individuo. Todas las configuraciones en el organismo en respuesta al miedo buscan mantener el equilibrio dentro del organismo. En un panorama superficial, los estímulos amenazantes que rebasen el umbral serán procesados a nivel cerebral para ocasionar tres posibles respuestas: la primera involucra la acción coordinada del PAG que dirige las respuestas musculoesqueléticas [129]; la segunda abarca la función hipotalámica; y la tercera comanda la

acción hormonal. Estas dos últimas respuestas están reguladas por una de las vías neuronales de apertura durante el desafío emocional que es la de Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) y Simpático-Adrenomedular (SAM). La liberación de moléculas como la norepinefrina y epinefrina, por parte de la glándula adrenal, facilita la comunicación con zonas subcorticales del cerebro, que inmediatamente posicionará al organismo en estados de lucha, huida o congelamiento. El engranaje del organismo requiere un alto nivel de organización en cada sistema que dará pauta a la configuración sincronizada de variables fisiológicas, conductuales e incluso cognitivas. Por ejemplo, la epinefrina acelera la síntesis de energía a partir de rutas como la glicólisis, gluconeogénesis y lipólisis; con el fin de incrementar la disponibilidad del combustible que promoverá la aceleración del ritmo cardíaco, la respiración, las contracciones musculares, entre otras [130].

Las áreas subcorticales que captan la información liberada desde el centro de la amígdala son diversas; sin embargo, el PVN, núcleo parabraquial (PN), LH, PAG, entre otros; forman parte de las bases que posibilitan el comienzo de las respuestas fisiológicas y conductuales. Individualmente, las estructuras subcorticales extienden sus axones a centros de modulación funcional en el organismo. Por ejemplo, HL se responsabiliza de incrementar el flujo sanguíneo corporal, al organizar mecanismos como mayor ritmo cardiaco y dilatación de los vasos sanguíneos; asimismo, el PVN desencadena la maquinaria para producir glucocorticoides y promover la disponibilidad de energía; así como, los componentes neuroquímicos que emiten los datos para optimizar la comunicación interneuronal. Para mantener la oferta de oxígeno el PB incorpora un intercambio gaseoso acelerado. La inmovilización corporal del individuo conocida como reacción de congelamiento esta orquestada por el PAG.

En base a dicha evidencia es posible establecer la función regulatoria del procesamiento emocional en el organismo del individuo y su relevancia en el afrontamiento a la hostilidad del ambiente.

En gatos domésticos, ciertas prácticas como el transporte e interacción con el médico veterinario representan siniestros en su entorno y desencadenan configuraciones fisiológicas que se manifiestan a través de signos como la erección del pelo, la presión sanguínea, la temperatura rectal, el ritmo cardiaco y respiratorio, y la concentración de moléculas en sangre y orina [8,131].

2.2.4.1 Piloerección

Un patrón de cambio fisiológico particular del gato es manifestado a través de ajustes en los apéndices cutáneos como la piloerección. En estudios de conducta felina, durante las

respuestas agresivas o de escape, se observa la erección del pelo como parte del patrón conductual. Así como en titíes, la estimulación negativa a través de sonidos con vocalizaciones agresivas y negación de recompensas resulta en una mayor piloerección de la cola en contraste con los estímulos positivos como las recompensas [132]. Esto se debe al control hipotalámico en sincronía con centros emocionales como la amígdala o LC [133]. El dominio de centros neurológicos como LC sobre las respuestas peculiares del gato ha sido observado en situaciones de defensa [123,134]. De este modo, Wiekzorek M. [133] sugiere que la actividad del LC provoca descargas eléctricas en regiones como: el hipotálamo posterior, corteza frontal, mesencéfalo, amígdala e hipocampo; dando paso a múltiples respuestas neuronales como la secreción de catecolaminas. Por lo que, la actividad del sistema NA regula la biomecánica de los músculos erectores de pelo (AMP) presentes en la dermis mediante la estimulación del SNS. Cada AMP está completamente inervado por el sistema nervioso simpático; por lo que, emplea neuroquímicos como la norepinefrina para arrancar la señalización intracelular dentro del músculo liso de los tejidos dérmicos. Entonces, los folículos pilosos insertados en cada musculo erector serán retraídos ocasionando la erección del tallo del cabello. Finalmente, cuando el tallo del cabello esta rígido, el gato refleja una ilusión óptica de mayor dimensión; es decir, su tamaño parece aumentar como respuesta a la amenaza [135]. Además de que existe una asociación entre los neurotransmisores adrenérgicos y serotoninérgicos; ya que se han observado interacciones positivas en regiones cerebrales como la amígdala, el LP y el PAG durante ensayos de lesión química [136].

2.2.4.2 Midriasis

Otra respuesta del procesamiento emocional en el gato; es la midriasis. Se ha demostrado una alta frecuencia de dilatación pupilar en gatos sometidos a pruebas con estímulos aversivos como el ruido excesivo [8]. Es posible explicar que, el agrandamiento de la pupila ocasiona el ingreso de mayor cantidad de luz a la retina facilitando el rango de visión del animal. Las modificaciones en el diámetro de la pupila se han asociado a procesos emocionales tanto en humanos como en animales. El tamaño de la pupila es modulado por circuitos autónomos en los que se involucran múltiples centros cerebrales como el hipotálamo, LC, la amígdala, entre otros [137,138]. Al igual que en la piloerección, la midriasis es regulada por el LC a través de diferentes rutas neuronales. Esto se ha confirmado ensayos que buscan monitorear la actividad hipotalámica sobre la activación simpaticoadrenal; los cuales revelan que la estimulación eléctrica y química de las áreas anterior y preóptica del hipotálamo (POA) y el LC modifican el patrón conductual del gato, exhibiendo una mayor frecuencia en conductas como dilatación pupilar, intento de lucha e huida, aplanamiento de orejas, piloerección, entre otros [137].

Además, es dominado por el sistema adrenérgico y la estimulación subsecuente del SNS [138]. Dichas conexiones reciprocas con centros superiores como el hipotálamo se proyectan directamente con el área de la médula espinal que conduce a la dilatación pupilar a través del nervio óptico. Una peculiaridad fisiológica detectada fue que, al examinar los mecanismos de dilatación y contracción pupilar, se descubrió que las indicaciones para cada acción son integradas por sistemas contrarios; es decir, la dilatación se rige por el sistema nervioso simpático y cursa por la columna de células intermediolaterales (IML). Por el contrario, el núcleo de Edinger-Westphal (EWN) se responsabiliza de la contracción pupilar (miosis) y es gobernado por el sistema nervioso parasimpático (SNP). Sin embargo, el LC dispara axones en dirección a ambos núcleos (EWN e IML); por lo que, inactiva las fuentes parasimpáticas optimizando la abertura de la pupila a través del músculo dilatador del iris [139]. La figura 3 muestra los resultados preliminares de un estudio piloto desarrollado por los autores donde registraron la respuesta pupilar de gatos domésticos sometidos a un estresor (perro desconocido).

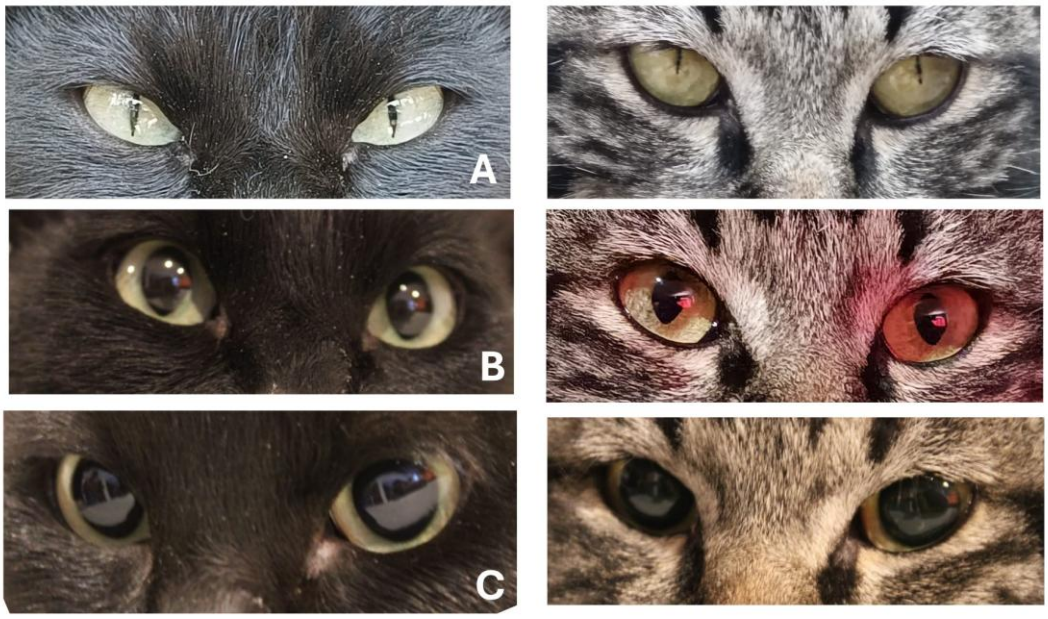


Figure 3. Respuesta pupilar del gato doméstico neutral o sometido al protocolo de miedo durante la interacción negativa con un perro. A: Area pupilar de gatos domésticos al aire libre sin ser soemtido a protocolo del miedo. Se observa un reducción del radio pupilar hasta adoptar una forma lineal debido a la cantidad de luz en el exterior. B: Medidas basales al interior. Diametro pupilar del gato sin exposición a ningun estresor. C: Durante la interacción negativo con un perro, se observa un incremento notable del radio pupilar.

2.2.5 Termografía infrarroja (IRT)

2.2.5.1 Respuesta termográfica del miedo y ventanas térmicas

Durante la gestión del miedo, los ajustes fisiológicos que se manifiestan en el gato doméstico abarcan dos grandes síndromes, que son: la lucha o huida y el congelamiento. Internamente, durante estos eventos ocurren cambios funcionales que optimizan la homeostasis en el organismo. Por ejemplo, hasta ahora sabemos que el sistema adrenérgico y 5-HT se encarga de estimular la porción simpática del SNA durante la sensación del miedo; por lo que, en respuesta sucede un aumento generalizado de contracciones musculares para comenzar las etapas de lucha y huida que se logra a través del engranaje metabólico acelerado en el interior de la célula y puede resultar en la liberación de calor, ocasionando el fenómeno denominado hipertermia inducida. La elevación de la temperatura central del cuerpo es una fuente de retroalimentación negativa para el termostato hipotalámico [139,140].

El POA o termostato ubicado detrás del hipotálamo, es una zona que proyecta axones sensibles a las modificaciones térmicas en cada milímetro del organismo. Esta ubicuidad optimiza la recepción de impulsos nerviosos y su consecuente propagación a centros de ganancia o pérdida de calor con el objetivo de regular la temperatura central [20]. Particularmente, la expresión funcional del Thermo-TRP (Canales de recepción termosensibles transitorios) está presente en la superficie de cierta población neuronal del POA. De esta gran familia, los canales iónicos TRPM2 y Receptor vallenoide de potencial transitorio (TRPV1) desempeñan la función de percepción térmica del calor que excede los 37°C; por lo que, durante la hipertermia inducida, al registrar temperaturas más altas se despliega una serie de reacciones químicas que asisten al organismo conduciendo a la hipotermia por perdida de calor para garantizar la homeostasis [141,142]. El anuncio ocasiona la conducción de corrientes eléctricas a través del tronco encefálico hasta el centro de pérdida de calor que previene la hipertermia ocasionando una despolarización de los nervios vasomotores y sudomotores de la piel [20,25]. Como medida compensatoria, el patrón del flujo sanguíneo periférico se modifica exhibiendo una apertura del diámetro de los vasos sanguíneos [143] y causando una modificación en la radiación que es liberada al ambiente.

La pérdida de calor por radiación es detectada por IRT. Esta herramienta clasificada como no invasiva capta la energía calórica liberada en forma de radiación en tiempo real y la transforma en representaciones visuales con una gama de colores que traducen los rangos de temperatura emitidos por la superficie del organismo [32,140]. En recientes estudios, se logró observar los ajustes térmicos de gatos domésticos en desafíos estresantes mediante el empleo de la IRT. Szenczi et al. [26] evaluaron los cambios en la temperatura corporal superficial en gatitos

sometidos a una prueba de separación social. Dentro de sus hallazgos, revelaron que durante el aislamiento se incrementó la temperatura de la ventana térmica ocular; y, por el contrario, la temperatura de la carúncula lagrimal y la nariz disminuyó (Ver Figura 4). Además de que, se correlacionó positivamente con otras manifestaciones conductuales asociadas al miedo como las vocalizaciones persistentes. Peculiarmente, en gatos se muestra una reducción en temperaturas de la carúncula lagrimal en ambientes subóptimos o desafíos estresantes [144] . Lo anterior concuerda con otras especies como los titíes, en los cuales se ha determinado que la exposición a estímulos negativos y positivos ocasiona modificaciones térmicas especialmente en la región nasal; ya que los estímulos negativos como vocalizaciones agresivas ocasionaban una disminución significativa de la temperatura nasal; sin embargo, igualmente registraron que esta disminución a nivel nasal persistía ante estímulos positivos; por lo que concluyeron que la termografía infrarroja representa una herramienta eficiente para la evaluación de las emociones en primates [132]. La figura 4 muestra los resultados preliminares obtenidos por los autores al evaluar la respuesta térmica ocular de gatos expuestos a un estímulo negativo (perro desconocido).

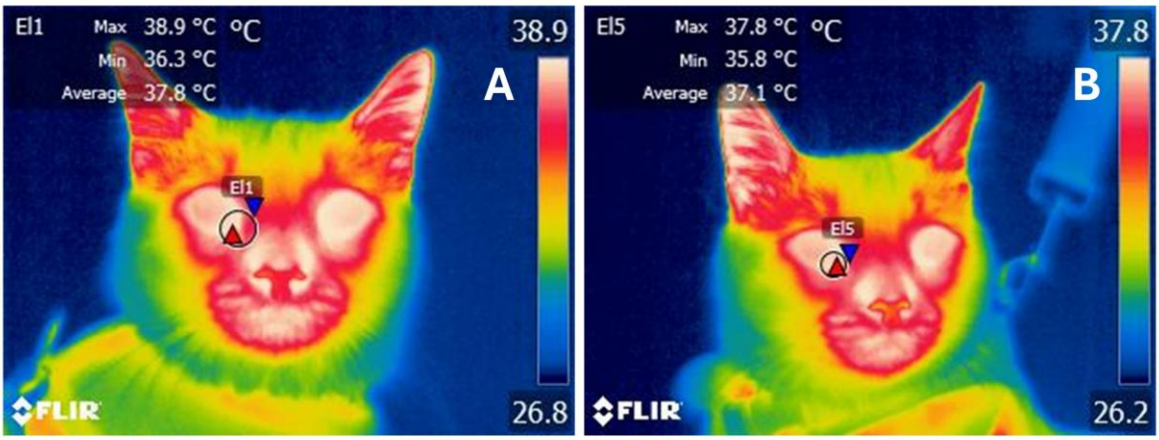


Figure 4. Respuesta termografica en gato doméstico sometido a un protocolo de miedo durante la interacción forzada con un perro. *(*A) Medidas basales en gato doméstico hembra de pelo corto. Se observa una temperatura de la caruncula lagrimal (EI1) maxima de 38.9°C, minima de 36.3°C y promedio de 37.8°C. (B) Posterior al protocolo de miedo se observó una disminución en las temperaturas oculares registradas de 1.1°C , 0.5°C y 0.7°C, respectivamente. Esta respuesta puede estar relacionada con una conducta de congelamiento durante la interacción negativa. Imágenes tomadas con una cámara térmica FLIR E60, lente FOL 18 mm, resolución IR de 240×180, emisividad de 0,95, distancia del objeto 30 cm. Triángulos rojos: temperaturas máximas; triángulos azules: temperaturas mínimas.

La radiación del intercambio calórico de un organismo animal es mayor en regiones corporales denominadas ventanas térmicas que se caracterizan por lechos vasculares abundantes y piel glabra. En gatos domésticos, la temperatura de las ventanas térmicas de la superficie ocular ha sido correlacionada positivamente con la temperatura rectal; la cual se considera un análogo confiable de la temperatura central [145]. Particularmente, los ajustes térmicos en la carúncula lagrimal evidencían el control autonómico gobernado por las emociones. De este modo, Comin et al. [146] determinaron el efecto de eventos con valencia emocional positiva y negativa en la temperatura de la carúncula lagrimal de ovejas mediante el uso de IRT. Las temperaturas más altas se registraron en el grupo sometido al estimulo auditivo negativo (Apertura de un paraguas) (38.31°C vs 38.77°C) mientras que el grupo positivo conservó la temperatura inicial (38.37°C); además de un incremento en cortisol plasmático de las ovejas con miedo (0.43 a 0.67 pg/ml). Lo anterior esta relacionado positivamente con los hallazgos de Cannas et al. [147], quienes también investigaron en ovejas la relación de la temperatura infrarroja con las reacciones fisiológicas de miedo y estrés, durante el manejo y con la interacción humano-animal; evaluando a 5 ovejas dentro del mismo alojamiento en dos pruebas donde el manejador llevó un overol azul. En la primera prueba éste se mantuvo agachado y con una expresión facial neutra dentro del corral durante los cinco minutos; en la segunda realizó un protocolo de manejo acercándose lentamente y tocando a los animales por el mismo tiempo y liberándolos al término. Durante ese tiempo se realizó captura de video adicional a las imágenes infrarrojas de la carúncula lagrimal. Los resultados obtenidos indicaron que la temperatura de la carúncula lagrimal fue significativamente mayor cuando se realizó la interacción humano-animal ($p=0.04$), con respecto a las pruebas uno y dos. De igual forma, los animales mostraron mayor vigilancia en la segunda prueba donde ya el estímulo era conocido. Concluyendo que bajo estímulos estresantes o de miedo; esta región permite interpretar confiablemente la temperatura central y asociarla con el estado emocional. Esto es posible debido a características anatómicas como las ramificaciones vasculares que la nutren. Particularmente, la microcirculación que irriga la carúncula lagrimal proviene de la arteria suborbital que está controlada por derivaciones del nervio facial [21]. Por lo que, la estimulación simpática por efecto del incremento de catecolaminas en centros cerebrales como el hipotálamo, la amígdala y LC; modifica el diámetro vascular hasta facilitar la perdida de calor por radiación.

Buritica et al. [148] analizaron las modificaciones de la temperatura ocular de gatos domésticos hospitalizados con dolor agudo. Sus resultados mostraron una temperatura incrementada (alrededor de 2°C) en todas las ventanas térmicas evaluadas (periocular, nasal, rectal y borde auricular) de los gatos con dolor puntuado desde 3 hasta 10 de acuerdo con la clasificación de la escala de dolor de muecas en gatos; en contraste con los grupos control. Además de que,

cuanto mayor es la intensidad del dolor, mayor era el registro de la temperatura. El dolor es reconocido como una experiencia emocional y sensación no placentera que emplea mecanismos neuronales semejantes al miedo. A pesar de que la evidencia de múltiples especies reporta incremento de temperatura ocular por efecto de la hipertermia inducida [139,147,149,150]; también se ha relacionado con una disminución durante eventos negativos [26,144].

Se debe destacar, que el uso de la IRT ha demostrado ser una forma útil para evaluar emociones negativas como lo es el miedo, no puede ser usada de manera independiente, debido a que resulta un complemento de uso diagnóstico que podría verificar y apoyar aspectos conductuales, emocionales y de personalidad.

2.2.6 Modificaciones conductuales por efecto del miedo

2.2.6.1 Expresiones faciales

La comunicación de los animales con el entorno puede ser mediada por numerosos signos como: vocalizaciones, feromonas y ajustes conductuales. Específicamente, las expresiones faciales cumplen la función de transmisión de información no verbal y se ha sugerido que pueden manifestar los estados emocionales durante eventos negativos o positivos [89]. Esta teoría ha sido estudiada en diversas especies como: caballos [151–153], perros [17], ratones [73] y gatos [10,14,63]. Adicionalmente; existe una gran variedad de estudios que valoran las modificaciones en las expresiones faciales como una herramienta del diagnóstico durante experiencias afectivas como el dolor [154–158]. Debido a la atracción científica del tema, se desarrollaron herramientas estandarizadas para valorar las expresiones faciales. El sistema de codificación facial (FACS) analiza las diferencias anatómicas faciales entre especies con el objetivo de diseñar adecuaciones que codifican la totalidad de acciones faciales específicas [159,160]. La adaptación diseñada para gatos domésticos (CatFACS) reúne 15 UAFs y 13 descriptores de acción (ADs); por lo que, representa una de las adaptaciones más extensas [31]. El motivo principal es la amplia variedad de movimientos ejecutados por los músculos de las vibrisas (*Lateralis nasi, orbicularis oris y caninus)* y la musculatura auricular (*Auricularis superior, levator angus longus, abductor auris longus, abductor auris brevis, trangicus lateralis,* entre otros).

La teoría de las expresiones faciales de origen emocional podría tener un sustento en la modulación neurobiológica de las emociones, ya que durante su gestión neuronal se despliegan

respuestas fisiológicas y conductuales con el objetivo de lidiar con las variaciones del medio. De este modo, la comunicación efectiva e inmediata durante un evento adverso podría diferenciar el éxito en la supervivencia de especies sociales como el gato doméstico. A manera de confirmación se ha demostrado que, en gatos, la interacción social con congéneres en contextos afiliativos y no afiliativos manifiesta patrones de señales faciales distintivos. Por ejemplo, durante conductas ofensivas las acciones faciales de predominancia son retracción de orejas (EAD104), contracción pupilar (AD69) y levantamiento del párpado superior (AU5); las cuales se reemplazan por aplanamiento de orejas (EAD103), dilatación pupilar (AD68), extensión de comisura labial (AU25 +27), y exhibición de piezas dentales maxilares (AU109 - 110) y mandibulares (AU116) durante patrones conductuales defensivos [10]. Particularmente, se ha observado que las pautas faciales durante contextos adversos o no afiliativos en gatos abarcan acciones faciales parecidas como: EAD103 - 104, AD68, retracción de vibrisas (AU200), lamido de belfos (AD37+AU25+AU26/27) [6]. Se sugiere que la interacción negativa con congéneres o interespecífica tiene el potencial de provocar emociones negativas como el miedo y la frustración; de modo que, el conjunto de acciones faciales que predomina durante estos eventos podría interpretarse como la sensación de estas emociones negativas. La figura 5 muestra los resultados obtenidos por los autores al evaluar la respuesta térmica ocular de gatos expuestos a un estímulo negativo (perro desconocido).



Figura 5. Expresiones faciales en gato doméstico (*Felis cattus silvestris)* durante interacción interespecífica. (A) Relajación. (B) Neutral. (C) Miedo o intimidación. Se observa un ligero cierre ocular con tensión en los párpados. En esta fotografía se denota la retracción y aplanamiento auricular. La dilatación pupilar acompañada por la tensión en el párpado inferior y superior que provocan una corrugación a nivel de la comisura medial del ojo. Así como, una inclinación de la cabeza debido al descenso de la mandíbula que evidencia la retracción de las vibrisas.

En virtud de lo anterior, se ha demostrado que los estímulos negativos o ambientes subóptimos originan la manifestación de expresiones faciales especificas; por ejemplo, Finka et al. [161] desarrollaron un etograma para definir las respuestas faciales asociadas al miedo y enojo en gatos silvestres. Dos poblaciones de gato montés escocés (*Felis silvestris grampia*) fueron observadas mediante grabación facial, mientras eran sometidos

a estímulos controlados como: el acercamiento directo de una persona hacia un gato que era libre de retirarse (“FEAR”); y la breve negación del acceso a la comida (“RAGE”); para la evaluación de las expresiones se usó el CatFACS [31].. Los resultados sugirieron que una posición hacia abajo en las orejas se asociaba a una condición de miedo (“FEAR”), mientras que en la condición de “RAGE” una rotación de las orejas, daba lugar a una emoción de enojo o frustración; cabe destacar que, además se observó cierta lateralidad en la posición de las orejas, sugiriendo un sesgo del rotador de la oreja derecha, lo cual resultó en un hallazgo significativo para poder diferenciar entre miedo y frustración. Las configuraciones en las posturas auriculares constituyen una de las expresiones faciales más frecuente durante emociones negativas en gatos. Otro ejemplo que lo confirma; es el estudio de Furgala et al. [8] donde reconocieron patrones conductuales asociados a estímulos auditivos como las vocalizaciones de perros o el ruido ambiental convencional durante una consulta veterinaria. En este caso, las posturas EAD 103 – 104 fueron manifestadas por los gatos (8 de 15 individuos) con el tratamiento auditivo; además de exhibir simultáneamente otras conductas asociadas al miedo o estrés como: lamido de belfos, dilatación pupilar, vocalización, cuerpo agachado y cola escondida. En este mismo estudio, se estableció una correlación positiva entre las configuraciones conductuales de miedo y el incremento en el patrón cardiorrespiratorio (FC: <30lpm, FR: <15 rpm). Lo cual se puede asociar con el gobierno de la actividad autónoma-simpática durante eventos estresantes como el ruido [21]. Lo que representa un estímulo potencial debido al rango auditivo del gato (78kHz) [113]. Estos hallazgos permiten explicar el posible mecanismo de acción involucrado durante las expresiones faciales de carácter emocional. Se sabe que los centros cerebrales que se encargan de la gestión emocional como: la amígdala, el hipotálamo, el LC, el PAG, el pálido ventral, entre otros; albergan en su interior poblaciones neuronales que expresan NA. El sistema NA excita la actividad de la porción simpática del SNA; la cual desencadena mecanismos fisiológicos, metabólicos y hormonales que aseguran el afrontamiento exitoso. De este modo, el SNA controla respuestas fisiológicas manifestadas durante el miedo o estrés como: la dilatación pupilar, taquipnea, braquipnea e hipertermia [21,25]. En este sentido, se sugiere que la gestión emocional de las expresiones faciales de miedo puede estar mediada por el sistema noradrenérgico presente en cada uno de los centros emocionales y a su vez por el SNA. Aunque la evidencia demuestra la intervención de otros neurotransmisores como la 5-HT. ya que el mapeo cerebral del gato reveló que expresiones faciales como AU45 y blefaroespamo se modifican en respuesta a la administración de 5-HT a nivel encefálico [126].

2.2.6.2 Posturas corporales

En gatos temerosos, se pueden observar dos series de pautas conductuales completamente distintas. En la primera, la reducción del tamaño por la compactación de sus miembros, la inmovilización de la cola y el aplanamiento de las orejas pueden indicar un estado de huida o congelamiento. Por el contrario, en la segunda serie, se observan comportamientos asociados a la lucha o agresión como: el incremento de la dimensión corporal por efecto de la piloerección y la suspensión de las extremidades en puntas, el balanceo de la cola y la dirección horizontal de las orejas aplanadas. Las vocalizaciones como silbidos y gruñidos se pueden presentar indiscriminadamente en los dos mecanismos de asistencia conductual contra el miedo[131].

La neurobiología del comportamiento en respuesta a emociones negativas también es explicada mediante la participación de centros cerebrales específicos. Al término de la propagación de impulsos nerviosos, la amígdala continúa el procesamiento desplegando los códigos a regiones operativas como el hipotálamo. Existen agrupaciones neuronales percibidas como puentes entre los centros superiores. Por ejemplo, el núcleo del lecho de BNTS facilita el desplazamiento de las descargas eléctricas entre la CEA y LH o PVN. Múltiples reacciones conductuales son orquestadas por las indicaciones de regiones hipotalámicas. Los axones que desembocan de los centros hipotalámicos cubren grandes regiones corporales y por tanto coordinan las réplicas ante desafíos adversos. El control autónomo por parte de la BNST se refleja mediante la modulación de cambios fisiológicos y conductuales diversos[162].

Los gatos conservaron características particulares de su antecesor directo, el gato montés (*Felis silvestris lybica)* como: la independencia y restringida sociabilización [163]. Sin embargo, como producto de la domesticación evolutiva, se flexibilizaron las pautas conductuales de los gatos. Sus preferencias de interacción hacia congéneres y heterogeneres varían de acuerdo con la experiencia recibida durante su ontogenia temprana. El gato doméstico es una especie social gregaria que desarrolla vínculos complejos. Dado esto, la comprensión básica de la organización social en gatos domésticos podría establecer las bases etológicas para su futura evaluación [130,164].

La habilidad de coexistencia y adaptación se asocia a factores como: las condiciones de alojamiento, el género, el estado fisiológico, la estación del año y por supuesto la disponibilidad de recursos, que intervienen potencialmente. Aunque su cualidad de autosuficiencia requiere del mantenimiento de un entorno bajo control [22,130]. Bajo condiciones hostiles, esta especie manifiesta conductas de agresión o eliminación inapropiada, que son indeseables para los

humanos [3,165]. Además de que las conductas agonísticas repercuten directamente el estado de bienestar en el animal [130].

Una manifestación de supervivencia en estados emocionales negativos como el miedo, es la agresión defensiva. La red neurológica que despliega estrategias en el hipotálamo medio-basal es el centro de ataque. Esta recibe réplicas de los impulsos nerviosos desde concentraciones neuronales como: BNST, BLA, PVN. Se ha demostrado que las oscilaciones eléctricas en el hipotálamo medio-basal del gato inducen acciones defensivas. Las vías aferentes y eferentes del procesamiento de agresión están compuestas por múltiples centros cerebrales que también tienen accionamiento durante las emociones [111].

2.3 CAPÍTULO III

Sustancias sintéticas que promueven el alivio de la intensidad del miedo en gatos domésticos.

2.3.1 Cannabidiol

2.3.1.1 Uso del cannabidiol en medicina veterinaria

La historia del Cannabis en medicina humana ha sido revisada por varios años; sin embargo, su empleo en la medicina veterinaria es reciente y novedoso [166]. Gran parte del reducido estudio en torno al uso de ciertos componentes del cannabis en la medicina veterinaria está relacionado con las modificaciones a nivel legislativo, ya que los extractos que contienen estos componentes estaban conglomerados en una lista de sustancias controladas que limitaba su uso y distribución [39].

El sistema endocannabinoide (SEC) comprende, a *grosso modo*, la interacción orgánica del complejo de receptores (CB1, CB2, entre otros), los endocannabinoides y las enzimas responsables de su síntesis y degradación; por lo que se clasifica como un sistema regulador del funcionamiento orgánico. La comprensión de este sistema ha sido fundamentada durante más de 3 décadas y representa un impulso para la generación de información como su acción terapéutica en animales [166].

- El C*annabis* es originario del continente asiático y puede clasificarse según su contenido de psicoactivos; es decir, las de contenido alto o superior a 0.3% como la marihuana y las de bajo contenido como el cáñamo. La planta tiene registros históricos de más de 27.8 millones de años, por lo que se remonta a épocas neolíticas. Su uso inicial es recreativo, aunque se desconoce parcialmente las aplicaciones terapéuticas antiguas [40].

La terapéutica cannábica forma parte de la medicina veterinaria. Al examinar registros particulares se reveló el uso del cannabis desde el siglo XII. Las propiedades terapéuticas del cannabis eran aprovechadas para tratar signos en el ganado vacuno como la diarrea y el vómito; así como para incrementar la producción láctea en vacas y disminuir los estados de fatiga en animales de abasto. Con el paso del tiempo, los científicos descubrían los efectos terapéuticos y narcóticos del cannabis en múltiples especies animales originando una extensión de sus aplicaciones médicas; estas indicaciones persisten en la literatura actual con múltiples observaciones. El conflicto principal reside en la dosificación precisa en cada especie debido al

desconocimiento de las concentraciones exactas del cannabinoide en los extractos; por lo que surge la restricción de su empleo [167].

Una examinación rigurosa de los reportes previos y la extensa evidencia anecdótica y sistemática de las propiedades terapéuticas del cannabis respaldan sus múltiples prescripciones en desórdenes para una serie de condiciones médicas [167,168].

Uno de los ingredientes activos de la *Cannabis sativa;* extraída del cáñamo, son los fitocannabinoides, siendo el CBD uno de los más abundantes. Los científicos que estudian el CBD han direccionado su enfoque hacia la terapéutica veterinaria principalmente buscando determinar su eficacia en patologías como la epilepsia, anorexia y el cáncer; al igual que los signos que se manifiestan en estas; como el dolor, náuseas, anorexia, lesiones cutáneas y ansiedad. Hasta ahora el panorama es positivo; no obstante, muy pocos estudios han valorado el papel del CBD en trastornos de conducta o emociones de los animales; además de que, la mayoría de los reportes se han desarrollado en especies caninas, animales de laboratorio como roedores y modelos *in vitro*; por lo que son escasas las investigaciones en pacientes felinos [169].

En este sentido, los efectos ansiolíticos y sobre la conducta del CBD han mostrado resultados mixtos. Se conoce muy poco sobre los mecanismos de acción a nivel neurológico; sin embargo, los hallazgos indican que interactúa con diversos receptores encargados de regular las conductas de miedo y ansiedad. Así también, se menciona que receptores relacionados con el estrés son modulados para reducir el miedo y la agresión en diversas especies [39].

Como se mencionó, en cuanto a la posología, los resultados diversos demuestran el desconocimiento actual de estos datos y la relevancia de la especificación por especie.

2.3.1.2 Origen y mecanismo de síntesis

El CBD es uno de los fitocannabinoides más abundantes en la planta herbácea *Cannabis sativa* o cáñamo indico. Es un compuesto bioactivo de estructura terpeno-fenólica que resulta de la descarboxilación no enzimática de los cannabinoides primarios ácido $\blacktriangle^9$ –tetrahidrocanabinoico ($\blacktriangle^9$ –THCA), ácido cannabidiolico (CBDA) y ácido cannabicromenico (CBCA) [170]. La flor hembra de *C. sativa* posee una alta densidad de tricomas glandulares en las partes aéreas de la planta. Los tricomas son apéndices que sobresalen de la epidermis de la planta e internamente convergen con el tallo a través de una célula. En el ápice de los tricomas sésiles se agrupa una población de glándulas secretoras que acumula cannabinoides hasta dar la apariencia de un globo. Naturalmente el estallamiento se debe a la presencia de ambientes

hostiles que estresan a la planta. El líquido viscoso segregado se distribuye por la superficie de la planta como estrategia de defensa (figura 6) [38,171]. En condiciones hostiles, la molécula de CBD se puede sintetizar dentro de las glándulas secretoras de los tricomas (Figura 7) [172].

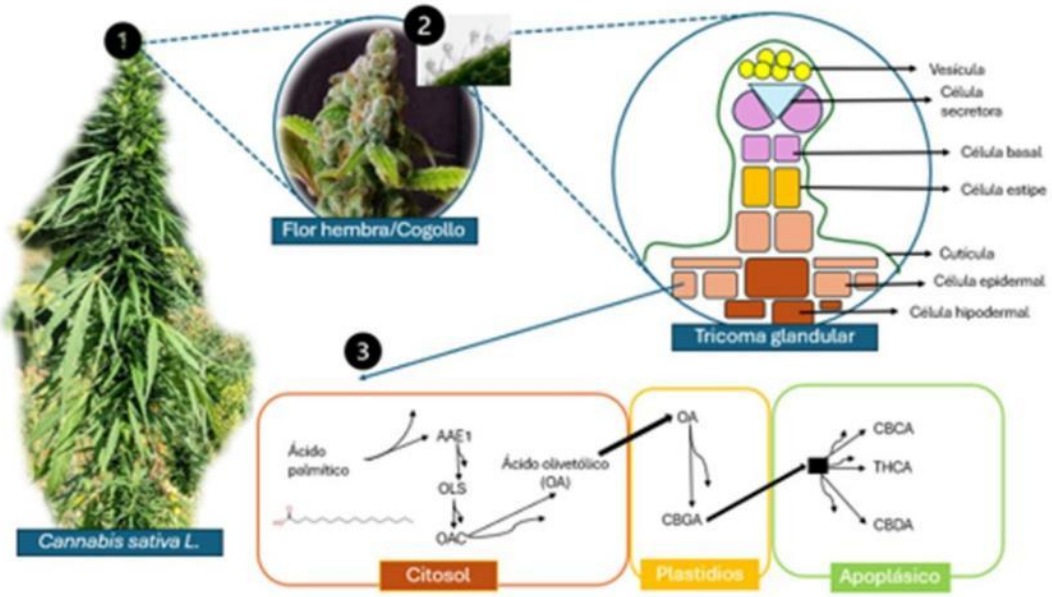


Figura 6. Biosíntesis de Cannabinoides primarios en *C. sativa.* Se observa la estructura de la planta, los sitios de síntesis; así como, las posibles rutas metabólicas intracelulares para la producción natural de las sustancias cannabinoides. Abreviaturas: AAE1 (enzima activadora de acilo 1), OLS (enzima olivetol sintasa), OAC (enzima ciclasa del ácido olivetólico), CBGA (Ácido cannabigerólico) [38,171].

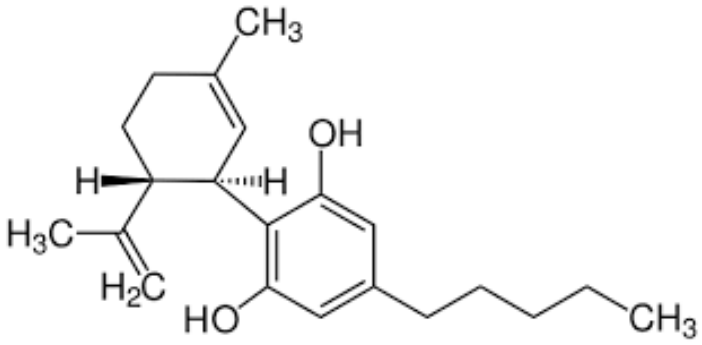


Figura 7. Estructura molecular del CBD. Forma terpenofénica con C-21[170].

Los recursos ambientales como la luz solar, el dióxido de carbono (CO^2) y el agua coadyuvan con el flujo metabólico para producir sustratos útiles [38].

2.3.1.3 Síntesis artificial

La producción tecnológica artificial de los fitocannabinoides es posible debido a la expresión simultánea y organizada de los genes que codifican cada una de las enzimas involucradas en las rutas metabólicas. Los genes biosintéticos de *C. sativa* se conocen en la actualidad. Adicionalmente se busca la producción de cannabinoides en huéspedes análogos que posean estructuras similares o mediante síntesis in vitro [171].

2.3.1.4 Sistema endocannabinoide en mamíferos

El SEC es una compleja red de señales endógenas que desempeña una amplia variedad de acciones a nivel orgánico. Se clasifica como universal ya que está presente en animales vertebrados e invertebrados. Consiste en tres elementos: Receptores de cannabinoides, endocannabinoides (ácidos grasos araquidónicos) y las moléculas proteicas que optimizan el metabolismo de los ligandos. Los receptores CB1 y CB2 son los de mayor predominancia en los organismos. Son receptores unidos a proteína-G con una distribución ubicua [172]. Se activan con la unión de endocannabinoides como AEA (anandamida) y 2-AG (2-araquidonoilglicerol); los cuales varían su afinidad entre cada especie e incluso tejidos. Adicionalmente los endocannabinoides se caracterizan por su promiscuidad al formar uniones con receptores independientes como TRPV1, COX y HT51, entre otros. En mamíferos, el receptor CB1 se distribuye principalmente en estructuras del SNC como: corteza cerebral, hipocampo, medula oblongada, materia gris, espina dorsal, entre otros. Su posición transmembranal le confiere la capacidad de vincular los estímulos extracelulares al interior de la célula y liberar una cascada de rutas metabólicas [39,167].

Ambos receptores endocannabinoides tienen una distribución homogénea en mamíferos sanos como perros y gatos.

2.3.1.5 Farmacocinética

Los *fitocannabinoides* descubiertos en la actualidad comparten características estructurales que les brindan una propiedad lipofílica. Farmacológicamente, las moléculas con afinidad a los lípidos optimizan su absorción a nivel intestinal, pero incrementan la dificultad para biotransformarse y eliminarse [38].

Factores externos como la vía de administración, la dosis, y rutas metabólicas influyen en su absorción entérica por lo que requiere de al menos 2 horas resultando en rangos de biodisponibilidad de 6-20+%; lo cual puede ser causado por degradación gástrica o metabolitos hepáticos [172].

Los picos de concentración plasmática disminuyen con velocidad alta debido a su permeabilidad entre los compartimentos; así como la contribución del metabolismo hepático. Aunque su naturaleza lipofílica coadyuva a la retención por el tejido adiposo. Ciertos órganos como el cerebro, el bazo, los pulmones y el corazón actúan como reservorios y liberan progresivamente los metabolitos de CBD; entonces son responsables de la prolongación del periodo de limpieza en el organismo [170,172].

El hígado es responsable de la metabolización de CBD; por lo que, la circulación enterohepática es alta. Las rutas metabólicas activadas catalizan la hidroxilación y oxidación mediante enzimas del complejo citocromo P450 (CYP). El metabolito primario del CBD ingresa a la ruta catabólica para sufrir la hidroxilación a 7-OH-CBD. La subsecuente ruta metabólica resulta en los metabolitos secundarios y terciarios (6α-OH, 6β-OH); los cuales son fisiológicamente más reactivos al sistema de receptores unidos a proteínas G. Adicionalmente, las rutas metabólicas independientes son moduladas por los complejos citocromo de la familia 1-4. Aunque se ha reportado la presencia de CYP 450 en regiones cerebrales superiores [38,173].

La extensión prolongada del periodo de limpieza puede tener una duración de hasta 12 días; y depende de la dosis y el nivel de perfusión del tejido comprometido. En tejidos muy irrigados la concentración plasmática se reduce entre 4-6 horas. Más de la mitad del CBD es eliminado a través de la materia fecal y tan solo un 25% por vía renal [39,172,173].

2.3.1.6 Farmacodinamia y acción neurológica

Los sitios alostéricos de los receptores endocannabinoides pueden ser ocupados por moléculas externas como el CBD. Comúnmente los endocannabinoides de mayor abundancia en el organismo (AEA Y 2-AG) se unen a los receptores CB1 o CB2. Como respuesta a la unión intracelularmente se despliega una ruta metabólica que inhibe la actividad de adenilato ciclasa y modula la ruta de AMP cíclico. A nivel intracelular estas configuraciones controlan los canales iónicos de CA^{2+} y K^{+}; por lo que, gradúan las oscilaciones de descargas eléctricas [170].

El flujo de concentración de endocannabinoides dentro y fuera de la célula despliega una estrategia regulatoria del organismo. Para evitar la saturación de los receptores endocannabinoides, ciertas enzimas degradativas actúan a nivel citoplasmático y membranal.

Las enzimas amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y monoaciglicerol lipasa (MAGL) reducen la actividad biológica de los endocannabinoides mediante su degradación post y presináptica [166].

En este punto, el CBD además de competir por los sitios alostéricos de los receptores endocannabinoides, inhibe la acción enzimática de FAAH. Esto incrementa la biodisponibilidad de AEA en el organismo y prolonga su actividad biológica [38,167,170].

El transporte membranal de las moléculas endógenas del SEC es facilitado por las proteínas unidas a ácidos grasos (FABP). Esta red de transporte membranal tiene una alta afinidad por moléculas lipofílicas como los endocannabinoides y fitocannabinoides. El CBD es transportado por FABPS hacia los receptores (CB1 y CB2), así como dentro de la célula. Los fitocannabinoides también compiten por la unión a FABPS, ocasionando la prolongación de la vida media plasmática de los endocannabinoides [167].

La modulación de oscilaciones en la célula neuronal provoca un dominio sobre la secreción de diversos neurotransmisores; además de que tanto los endocannabinoides como los fitocannabinoides resultan compartir la habilidad heterogénea y se adhieren a diversos receptores independientes del SEC [173]. Esta indiferencia optimiza el dominio sobre el tono de neurotransmisores a nivel cerebral; resultando en un ajuste de su concentración y configuraciones operativas en el organismo [167,171].

2.3.1.7 Posología

La vía de administración de CBD preferente en la medicina veterinaria es oral. Esto resulta de la evidencia científica. En farmacología, el término biodisponibilidad se refiere a la fracción o cantidad de fármaco que queda disponible en el plasma, por lo que es un área debajo de la curva concentración-tiempo. En múltiples estudios al comparar la biodisponibilidad de CBD por vía oral o intravenosa se encontró una diferencia mínima. Asimismo, la concentración plasmática por vías alternas como la tópica está muy por debajo de las anteriores [117,166,167].

En gatos la dosis de seguridad de CBD es <2 mg/kg reflejando un pico de concentración plasmática menor en contraste a los perros domésticos. Además de la ausencia de efecto de tolerancia que provocaría un aumento progresivo de la dosis. Los estudios piloto que empleaban dosis entre 4 – 10 mg/kg observaron efectos secundarios asociados a intoxicación como ataxia, emesis, letargo, entre otros [39].

La presentación de CBD para administración oral es generalmente de extractos en aceite. Por su naturaleza, el CBD es un compuesto no psicoactivo que repercute en menor medida que

THC; sin embargo, los reportes por intoxicación son existentes y la posología en ciertas especies como el gato doméstico continua siendo escasa [167].

2.3.2 Gabapentina

2.3.2.1 Principios de gabapentina y uso en medicina veterinaria

La gabapentina o también denominada ácido 1-(aminometil)-ciclohexano acético se considera un análogo estructural del neurotransmisor ácido y-aminobutirico (GABA); que fue sintetizado hace más de cuatro décadas con el objeto de emplearse como analgésico complementario en pacientes humanos que manifestaban convulsiones crónicas[52].

En animales domésticos, como el perro y el gato, a pesar de la limitada evidencia científica respecto a su eficiencia clínica, se prescribe como un fármaco antiepiléptico y analgésico para modelos de dolor crónico y neuropático [50,174].

El mecanismo de acción certero de este fármaco es comprendido parcialmente. Se sabe que sus efectos son miméticos de GABA y tiene la capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica, por lo que su acción es a nivel central. De forma controversial, aunque estructuralmente es análogo a GABA, no desempeña funciones GABAérgicas centrales y tampoco es un agonista de los receptores de este neurotransmisor [168].

Bajo estos términos y respecto a su acción ansiolítica se ha demostrado la inducción de modificaciones conductuales sugestivas de ansíolisis en perros y gatos sometidos a entornos adversos. De igual manera, el desconocimiento de su mecanismo permite la deducción de una vía neurológica; en la cual se explica la unión de este fármaco a los canales de calcio dependientes de voltaje (VCCG) lo que ocasiona una configuración en los circuitos del miedo reduciendo el impacto fisiológico de la respuesta de lucha y huida [50,175].

Los reportes sobre el uso terapéutico de la gabapentina en la medicina veterinaria son extensos, mostrando su eficacia individual o en combinación con ciertos fármacos al tratar trastornos específicos como la osteoartritis, epilepsia e incluso es considerado un tratamiento complementario en condiciones que ocasionan dolor agudo o crónico; no obstante, los estudios enfocados a la administración de este fármaco en modelos animales bajo estados emocionales negativos son escasos y su extensión se limita aún más al especificar la especie felina [52,168].

2.3.2.2 Farmacocinética

La información entorno a la absorción, distribución y metabolismo de la gabapentina en diversas especies no es tan amplia [50]. En gatos se ha valorado la dinámica endógena de la molécula por vías intravenosa (IV) y oral (VO)[176,177]. La más común VO, resulta en una biodisponibilidad cercana al 90% con un periodo de 100 minutos para alcanzar el pico plasmático más alto. Su vida media alcanza las 2.8 horas y su eliminación es por vía renal [176].

En perros se ha demostrado que su metabolismo está a cargo de N-metil-gabapentina; no obstante, en gatos no hay evidencia [176].

2.3.2.3 Farmacodinamia y acción neurológica

Naturalmente, los neurotransmisores GABA se unen con facilidad a los receptores $GABA_{A\ o\ B;}$ sin embargo, GBP actúa por mecanismos distintos a GABA. Hasta ahora, los hallazgos mostraron una interacción entre GBP y las subunidades α2δ de VGCC. En mamíferos existen cuatro secuencias genéticas que codifican para la síntesis de las subunidades de VGCC. Cada isoforma se comporta y distribuye particularmente en el cuerpo. Aunque su expresión es redundante en sitios pertenecientes al SNC [49].

La competencia por los sitios de unión de VGCC y el éxito de dicho vinculo refleja una modulación en la hiperexcitabilidad de la neurona y en consecuencia un cambio en la secreción de neurotransmisores. La actividad reducida de los neurotransmisores conduce a el efecto ansiolítico de gabapentina [168]. Adicionalmente, se menciona que debido a la reubicación de los VGCC durante un curso patológico en el organismo optimiza la afinidad de estos receptores hacia GBP, en contraste con la tasa de unión en organismos sanos[49].

2.3.2.4 Posología

Las dosis de gabapentina en gatos se modifican según el trastorno del paciente. Las dosis indicadas como ansiolíticos van desde la administración única de 50-100 µg/gato [176,177]. Esta alta dosificación ha demostrado mitigar los estados emocionales negativos con eficiencia, sin manifestación de signos clínicos asicados a intoxicación [50,178].

2.3.3 Feromonas faciales sintéticas

2.3.3.1 Su aplicación en modelos animales

Las feromonas son un complejo sistema de comunicación entre los organismos biológicos que permiten la distribución de información por vías neurológicas complementarias. Se describen como componentes bioactivos y de características estructurales y funcionales diversas, debido a la identificación reducida de estas en mamíferos [179].

Las feromonas funcionalmente activan las neuronas sensoriales del órgano vomeronasal o epitelio olfativo ocasionando la regulación de conductas sociales naturales y configuraciones en la liberación de neurotransmisores a nivel cerebral [179,180]. Los canales de comunicación sensorial en mamíferos apertura el acceso a la formación de vínculos entre congéneres. El olfato representa el sentido de dominancia en la mayoría de las especies de mamíferos, por lo que, gran parte de la información adquirida a lo largo de su vida es mediante este canal sensitivo [181].

Las feromonas han sido ampliamente relacionadas con la modulación química de la conducta; sin embargo, recientes hallazgos han mostrado su flexibilidad funcional en mamíferos. La feromonoterapia examina las propiedades terapéuticas de productos biológicos como las feromonas y se ha cuestionado la química de las feromonas sobre el control de las emociones en los animales [182].

En gatos, se reproduce un análogo sintético estructural denominado FFS; el cual naturalmente es liberado por los gatos durante el roce facial en ambientes armónicos por lo que disminuye las conductas asociadas a ansiedad en gatos. Este fue fabricado en 1990 y comercializado para la práctica veterinaria desde entonces. Se han realizado numerosos estudios con respuestas positivas sobre su eficiencia en estados de estrés en gatos; por lo que es relevante continuar validando su eficiencia con métodos distintos y bajo otros entornos adversos [183].

2.3.3.2 Síntesis y composición sintética

En gatos domésticos se han descubierto múltiples feromonas con origen y síntesis diversos. Áreas corporales como la facial, perianal, genital, glándula mamaria e inclusive las almohadillas tienen en su estructura interna glándulas que secretan feromonas que permiten la comunicación no verbal. Adicionalmente, ciertas sustancias de eliminación como la orina y las heces transportan estas moléculas en mamíferos como el gato [54].

Las feromonas faciales pueden ser sintetizadas y liberadas por sitios anatómicos como los cachetes y las vibrisas. En gatos, los estudios han revelado la secreción de 5 feromonas faciales ponderadas desde F1- 5 [184]. Dichas moléculas fueron aisladas de la secreción sebácea de las mejillas. Se sabe que cumplen una función de marcaje territorial que permite discernir entre

los sitios explorados y desconocidos; y son liberadas por el frotamiento de la zona contra objetos. Las F tienen una estructura básica conformada por ácidos grasos volátiles como ácido oleico, palmítico, propiónico, entre otros [54] .

La feromonoterapia contribuyó al desarrollo farmacológico de análogos sintéticos de feromonas como la F3 con el objeto de coadyuvar en la práctica veterinaria rutinaria y mitigar los estados negativos en gatos [184,185].

2.3.3.3 Neurobiología de la feromona

La comunicación química optimizada por feromonas recorre vías neurológicas peculiares que responden con modificaciones fisiológicas o conductuales. En mamíferos, el sistema vomeronasal se conforma del órgano vomeronasal (VNO), el bulbo olfatorio (AOB) y la porción amigdalar conectada a estas regiones. Este sistema mecaniza las rutas olfatorias simultáneas [186].

La conducta del Flehmen en gatos domésticos consiste en la retracción del labio superior simultánea al lamido y olisqueo. Dicha acción, apertura el canal nasopalatino para bombear las moléculas volátiles olfateadas hacia el paladar. Aquí se albergan depósitos de líquido conservados bajo material óseo denominado VNO [184]. En el interior del VNO se acumulan subpoblaciones de neuronas receptoras olfativas con extensión bipolar. Las dendritas axonales se extienden bidireccionalmente atravesando las placas del epitelio olfatorio para recibir las señales odoríficas y transmitir las oscilaciones eléctricas hasta las neuronas secundarias del bulbo olfatorio. Las regiones postsinápticas expresan un grupo de receptores acoplados a proteína G (G_{olf}) que responden a olores. La unión de las moléculas odoríficas a la subunidad α de G_{olf} despliega el metabolismo energético intracelular ocasionando el flujo de Ca^{+} por canales membranales hasta cambiar la concentración plasmática y despolarizar la neurona [187].

El bulbo olfatorio accesorio conecta directamente con el sistema límbico; específicamente las regiones medial y corticoposteriomedial [188].

3. JUSTIFICACIÓN

Las prácticas del reconocimiento, modulación y evaluación del miedo en el gato doméstico representan un reto etológico y clínico relevante tanto para el manejo individual como para el desarrollo de estrategias de bienestar felino basadas en evidencia científica [3,189]. Aunque esta especie ha evolucionado en estrecha relación con el ser humano, conserva un repertorio conductual orientado hacia la autosuficiencia, lo que la hace particularmente susceptible a estímulos agudos que comprometen su sentido de control ambiental, como el transporte [42], la sujeción forzada [175] o la interacción social inesperada [190]. Estos eventos frecuentemente inducen 6 respuestas emocionales negativas, siendo el miedo y el estrés los ejes centrales de dichas manifestaciones[30]. A pesar de su alta prevalencia en el entorno clínico, el miedo en gatos continúa siendo subdiagnosticado y subestimado, en gran parte por la sutileza de su expresión conductual y la falta de herramientas objetivas para su medición[1,191]. En este contexto, se hace necesario profundizar en la comprensión de los mecanismos fisiológicos, comportamentales y expresivos faciales vinculados al miedo, particularmente frente a estresores comúnmente encontrados en ambientes veterinarios. La incorporación de tecnologías no invasivas como la termografía infrarroja permite una lectura objetiva del estado autonómico del animal, proporcionando información sensible y específica de cambios en la perfusión periférica asociados con estados emocionales negativos, sin alterar el comportamiento natural del individuo evaluado [32]. Este enfoque se fortalece al complementarse con herramientas como Unidades de Acción Facial (UAF), las cuales permiten una aproximación confiable y etológicamente válida al estudio del estado afectivo interno, particularmente en una especie como el gato, cuya gestualidad facial ha demostrado ser un indicador sensible del estado emocional [31]. Por otra parte, la necesidad de implementar intervenciones que mitiguen de manera ética y eficaz el miedo en gatos ha impulsado el interés por modelos farmacológicos y feromonales con potencial ansiolítico. Entre ellos, la gabapentina, el extracto de cannabidiol (CBD) y las feromonas faciales sintéticas emergen como herramientas con evidencia preliminar prometedora en la modulación de respuestas emocionales agudas en animales domésticos [39,54,168]. No obstante, la mayoría de los estudios se han enfocado en variables conductuales de tipo observable o en especies distintas al gato, dejando un vacío significativo en cuanto a la integración de métricas fisiológicas, expresivas y comportamentales que permitan una evaluación más holística y robusta del efecto de estos agentes en contextos emocionalmente desafiantes. La presente propuesta responde a esta necesidad integrando múltiples dimensiones de análisis (fisiológica, facial y comportamental) bajo un diseño experimental que contempla la exposición a estresores agudos relevantes en la vida cotidiana del gato, y la aplicación controlada de tres tratamientos con potencial ansiolítico. Esta

aproximación permitirá identificar patrones específicos de respuesta y, sobre todo, aportar evidencia científica rigurosa sobre la eficacia comparativa de dichos tratamientos. Los resultados contribuirán significativamente al diseño de estrategias de manejo clínico más compasivas, individualizadas y basadas en datos, fortaleciendo el vínculo humano-animal y promoviendo un estándar superior de bienestar felino en contextos médicos y domésticos.

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuáles son los cambios en la microcirculación y parámetros fisiológicos por efecto del cannabidiol, gabapentina y feromonas faciales sintéticas en un modelo de miedo ante la interacción perro-gato negativa?

2. ¿Cuáles son las expresiones faciales y conductuales que se modifican por efecto del cannabidiol, gabapentina y feromonas durante la interacción perro-gato negativa?

5. HIPÓTESIS

1. La aplicación de cannabidiol, gabapentina y feromonas puede reducir los cambios microvasculares en diferentes ventanas térmicas (párpado inferior izquierdo, párpado derecho, carúncula lagrimal, ocular, bigotes, conducto auditivo interno, apendiculares y de las regiones dorsales) y las modificaciones en parámetros fisiológicos asociados al miedo en gatos domésticos por efecto de la interacción perro-gato negativa.

2. Las modificaciones conductuales y las expresiones faciales asociadas al miedo en gatos domésticos por efecto de la interacción perro-gato negativa, pueden ser mitigadas por la administración de cannabidiol, gabapentina y feromonas faciales sintéticas

6. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia del cannabidiol, gabapentina y feromonas faciales sintéticas en un modelo de miedo ante la interacción perro-gato negativa para mitigar las alteraciones térmicas microvasculares y aminorar cambios en las expresiones faciales y conductuales.

7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Valorar los cambios en la microcirculación superficial de las ventanas térmicas de la cola, ojos, orejas y dorso; así como, los parámetros fisiológicos por efecto del cannabidiol, gabapentina y feromonas faciales sintéticas en un modelo de miedo ante la interacción perro-gato negativa.
2) Evaluar la eficacia clínica del cannabidiol, gabapentina y feromonas faciales sintéticas en las modificaciones de las expresiones faciales y conductuales ante la interacción perro-gato negativa.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Tipo de estudio

Experiment al prospectivo-comparativo, en el que, en todas las observaciones y mediciones, el evaluador fue el mismo.

8.2 Localización y aprobación ética

El estudio se realizó en las instalaciones de una clínica veterinaria especializada en pequeñas especies (Clínica King's pet) ubicada al sur de la CDMX con dirección Sur 135 #2107 Col. Gabriel Ramos Millán, Alcaldía Iztacalco.

8.3 Descripción de universo de trabajo y distribución de grupos

Se utilizaron 80 gatos domésticos (42 machos/38 hembras) con un promedio de edad y peso de 3.5 ± 1.2 años y 3.1 ± 1.7kg respectivamente. El trabajo se realizó bajo los lineamientos éticos descritos por Sherwin et al. [192] y Bloomsmith et al. [193], relacionados a la investigación aplicada al estudio de la conducta en animales, y en estricto apego a la norma NOM-062-ZOO-1999 para el uso y cuidado de los animales de laboratorio [194]. El tamaño de la muestra fue calculado de acuerdo a los criterios de Festing et al. [195] y con el software G*Power 3.1.9.7 [196]. En el cual, se estimó un requerimiento de 80 animales para 4 grupos experimentales en seis repeticiones, con un error α de 0.05, un nivel de confianza del 95%, probabilidad de error 1-α del 0,95 y una corrección entre medidas del 0.5. Se incluyeron gatos jóvenes maduros de 1.5 a 5 años. Todos los sujetos de estudio fueron sometidos a un examen físico general con el fin de descartar signos de enfermedad o manifestaciones de estrés que pudieran comprometer su desempeño durante la fase experimental. La evaluación incluyó la determinación del peso corporal, la revisión de secreciones corporales, la valoración de la postura y el análisis del repertorio conductual. Aquellos individuos que presentaron indicios de enfermedad aguda o crónica, así como patrones conductuales anormales con potencial de interferir en los resultados del estudio, fueron excluidos y retirados del experimento.

8.4 Alojamiento previo a la interacción interespecífica

Para el traslado de los individuos hasta el sitio de trabajo, se usó una transportadora individual con una dimensión que permitió las posturas corporales naturales del mismo. Dentro del sitio, los gatos se mantuvieron confinados en su transportadora hasta el inicio de las fases

experimentales. La habitación donde se ubicaron las transportadoras estaba localizada a 5 metros de la habitación de experimentación y completamente cerrada y asegurada.

La temperatura dentro de las habitaciones de alojamiento temporal se mantuvo en un promedio entre 18-26°C y con una humedad relativa entre 40-70% con aire acondicionado; rangos recomendados por la NOM-062-ZOO-1999.

El individuo de estímulo (perro) estuvo confinado y parcialmente inmovilizado en una habituación independiente a las anteriormente mencionadas. Con una distancia (9-15 m) considerable para evitar la percepción de ladrido anticipada por parte de los sujetos de estudio.

8.5 Materiales e insumos físicos

8.5.1 Individuo catalizador

Se empleó un perro doméstico de la raza pastor ganadero australiano, macho, con un peso de 30 kg y una edad de 8 años al momento del experimento. Sin interacción previa con especie de gato doméstico y adiestrado en guardia, protección y obediencia (Figura 8). El examen físico general descartó la presencia de alguna enfermedad que comprometa su desempeño durante las fases experimentales. Se usaron protocolos profilácticos recomendados por la NOM-062-ZOO-1999 actualizados hasta el término del estudio. El individuo fue seleccionado por su temperamento y obediencia durante la interacción con especies distintas.



Figura 8. Individuo catalizador. Macho de 8 años, raza pastor ganadero australiano.

8.5.2 Material físico

- Jeringas estériles de 3 ml con aguja desmontable
- Jeringas estériles de 1 ml con punta desmontable
- Cubrebocas quirúrgico tricapa termosellado
- Ropa quirúrgica
- Papel estraza
- Cinta adhesiva
- Marcador de aceite negro
- Tapetes sólidos de caucho
- Toallas húmedas
- Servilletas de papel
- Guantes de látex

8.5.3 Equipo de laboratorio

- Mesa con superficie de plástico (3 m x 90 cm)
- Balanza portátil (Seca 534®, Hamburgo, Alemania)
- Cámara termográfica (FLIR Thermal TM E60, FLIR Systems ®, USA)
- Cámara de video (Canon EOS reflex®, Japón)

8.5.4 Material químico

- Solución salina estéril al 9% (PiSA®, Michoacán, México)
- Cannadidiol (CBD puro, SUPERFIELD ORGANICS ®, México)
- Gabapentina (LEIDOFS, ALFHA CHEM®, México)
- Feromonas faciales sintéticas (FELIWAY® CLASSIC spray, Ceva ®, Francia)

8.6 Diseño experimental: tratamientos

Los sujetos de estudio se dividieron aleatoriamente empleando la generación de números de Microsoft Excel. A cada grupo experimental se le asignaron 20 gatos de sexo indistinto, clasificados por modelo farmacológico:

Control: Se suministró una dosis de 2 ml por VO de solución salina estéril (Solución SC, PiSA®, México), con una jeringa sin aguja (Ambiderm®, México). Bajo los procedimientos de manejo dispuestos en la NOM-062-ZOO-1999 para la especie de gato doméstico. CBD: El Cannabidiol (33.3 mg/ml) (SUPERFIELD ORGANIS®, México), fue administrado por VO, con una jeringa estéril de 3ml (Ambiderm®, México). La dosis seleccionada es de 2 ml/gato, una hora antes del protocolo de interacción negativa, de acuerdo a las metodologías de Britch et al. [173]; Conti et al. [166]; Di salvo et al. [40]y evaluaciones previas. El manejo de los individuos para su administración fue bajo inmovilización parcial, sujetando sutilmente la piel dorsal del cuello y

ejerciendo una presión leve con el antebrazo para lograr un acercamiento hacia el torso del individuo. GABA: Se aplicó una dosis de 100 mg/gato oral de gabapentina (ALPHA CHEM®, México) (50 mg/ml), con una jeringa estéril de 3 ml (Ambiderm®, México). El establecimiento de la dosis resultó de la búsqueda de estudios previos con reportes farmacológicos [50,52,168,176] que validan el rango terapéutico, entre otros aspectos, del fármaco en la especie. El periodo de espera para el efecto del fármaco corresponde a dos horas. El manejo para su administración corresponde a una inmovilización parcial, anteriormente descrita. . La aplicación de feromonas faciales sintéticas (FELIWAY® CLASSIC Spray, Francia) se realizó mediante aspersión en las esquinas de la superficie interna de la transportadora utilizada para cada sujeto de evaluación. Se aplicaron dos pulsaciones del producto, con un intervalo de 10 minutos previos al inicio del segundo protocolo de interacción negativa. La ficha técnica del fármaco indica un rango de +/- 8 pulsaciones en cada uso; la dosificación elegida para el protocolo actual resulta del seguimiento de metodologías publicadas [59,197] en estudios previos. Para la administración no fue necesaria la manipulación del sujeto de estudio debido al diseño general de las transportadoras para gato doméstico.

8.7 Tiempos de evaluación

Todos los sujetos de estudio pasaron por 6 etapas (Ver figura 9). Los gatos fueron trasladados dentro de su transportadora, al cuarto experimental desde la etapa basal y permanecieron ahí hasta finalizar las etapas del experimento. Los grupos se evaluaron en una secuencia lógica que evitara interferencia entre fármacos; por lo que los individuos del grupo FFS fueron los últimos en cubrir su fase experimental e incluso el periodo de espera entre cada uno fue de 30 min para garantizar la volatilización completa del fármaco. En la etapa basal positivo (T_{Basal+}) se les suministró una sustancia placebo 10 minutos antes de medir las variables, salvo el grupo FFS en el que se roció la caja transportadora con un par de atomizaciones con base agua estéril como placebo 10 minutos antes de la interacción. En la segunda etapa los gatos fueron sometidos al primer protocolo de interacción perro-gato negativa ($T_{1er\ fear}$), inmediatamente después de recolectar la información de las variables en la etapa basal negativo. El protocolo de miedo consiste en una interacción perro-gato forzada, que se basa en: A. Se retiró el gato de su caja transportadora y se colocó en una mesa (único objeto en la habitación cubierto por superficies no reflectantes) ubicada al centro del cuarto experimental. El gato permaneció con correa reforzada y pechera todo el tiempo. La pechera estaba fabricada con tela reforzada sin superficies reflectantes. B. Se introdujo el perro con correa y arnés táctico en la habitación y se colocó a 1 metro de distancia de la mesa donde estaba ubicado el gato, para garantizar la seguridad de ambos individuos. C. El perro permaneció durante 1 minuto dentro de la habitación y fue comandado para ladrar durante la interacción y posteriormente la abandonó. El perro

empleado fue el mismo para todos los tratamientos y eventos. Al trascurrir 10 minutos posterior al primer protocolo de miedo se inició la etapa de primer reposo ($T_{1er\ rest}$); donde se tomaron las variables tras la recuperación. Al terminar el registro de reposo se les suministró el tratamiento al que fueron asignados aleatoriamente. Para etapa basal negativo (T_{Basal-}), la toma de valores se llevó a cabo una vez trascurrido el periodo para efecto máximo de cada fármaco. Por lo que, el lapso que transcurra entre la etapa de primer reposo y basal positivo dependerá de la naturaleza del fármaco que dicta su velocidad de absorción y efecto en el organismo. En la quinta etapa, fueron sometidos a un segundo protocolo de interacción negativa ($T_{2do\ fear}$). Finalmente se repite la fase de reposo ($T_{2do\ rest}$) 10 minutos después de la etapa de segunda interacción.

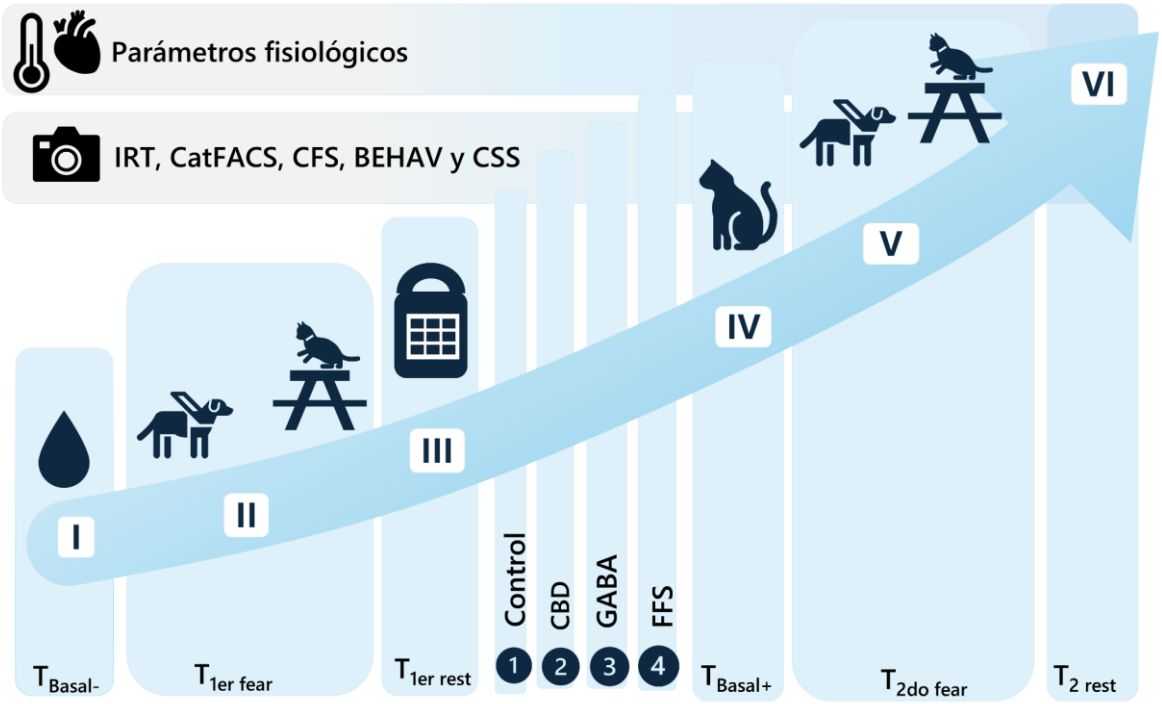


Figura 9: Tiempos de evaluación. Esquematización que explica las etapas de valoración, los grupos experimentales y las variables de respuesta. Grupos (Control: Solución salina; CBD: Cannabidiol; GABA: Gabapentina; FFS Feromonas faciales sintéticas). Tiempos de evaluación (T_{Basal+}: Basal, $T_{1er\ fear}$: Primer interacción negativa, $T_{1er\ rest}$: Primera recuperación, T_{Basal+}: Basal positivo, $T_{2do\ fear}$: Segunda interacción negativa y $T_{2do\ rest}$). Variables de estudio (IRT: Termografía infrarroja; CatFACS: frecuencia de expresiones faciales; CFS: Escala de expresiones faciales felina de miedo; BEHAV: Comportamiento; CSS: Escala de estrés felino).

8.8 Descripción de las variables de estudio

8.8.1 Fase I: Termografía infrarroja

Las imágenes termográficas fueron capturadas por una cámara termográfica FLIR ™ E60 (FLYR Systems, USA). Las especificaciones: resolución IR 320 × 240 pixeles, resolución MSX 320 x 240, sensibilidad térmica < 0.045°C, precisión ± 2°C o 2% de lectura en temperatura ambiente de 10°C a 35°C y frecuencia de imagen de 60 Hz. El valor de emisividad utilizado fue de 0.98 y cada una de las imágenes radiométricas fue capturada a una distancia promedio de 60-80 cm con un ángulo de 90°. Las representaciones infrarrojas obtenidas comparten un horario fijo entre las 08:00 y 15:00 horas y un enfoque constante al lateral derecho de los gatos. La mesa empleada para posicionar a los individuos de estudio fue recubierta con material no reflectante (Corcho, goma, papel de estraza, tela, entre otros) con el fin de optimizar la lectura termográfica y evitar tomas sesgadas. En las etapas y grupos en que se requirió la manipulación de los sujetos, el operador empleó guantes de látex.

El operador capturó 2 imágenes termográficas en cada etapa, dando un total de 8 imágenes por gato (Ver figura 10). Para la primera captura, la cámara se dirigió hacia la región rostral, enfocando al vértice ocular anterior y meato auditivo externo; y para la segunda toma se encuadró el lateral derecho sin recortar ninguna extremidad del individuo. En cada toma se valoraron regiones anatómicas que permiten visualizar 13 ventanas térmicas que son: (1,2) parpado inferior y superior derecho ($\mathbf{T}_{eyeline}$), (3) Carúncula lagrimal ($\mathbf{T}_{car}$), (4) ocular ($\mathbf{T}_{ocu}$); (5) bigotes ($\mathbf{T}_{Whisk}$) y (6,7) orificios nasales izquierdo y derecho ($\mathbf{T}_{nostril}$); (8) conducto auditivo externo (T_{ear}); (9,10) las regiones entre la 3-12 vertebra torácica ($\mathbf{T}_{chest}$) y la 1-7 vertebra lumbar ($\mathbf{T}_{lumbar}$); y las ventanas apendiculares compuestas por (11) miembro pélvico femoral derecho ($\mathbf{T}_{FPL}$), (12) Biceps braquial del miembro torácico derecho ($\mathbf{T}_{TLBB}$) y (13) Codo del miembro torácico derecho ($\mathbf{T}_{TLE}$). Las imágenes se almacenaron en formato JPEG. El análisis de la información empleó el software FLIR tools (Versión 6.4.17317.1002, FLIR Systems, USA) para los rangos térmicos máximos, mínimos y promedio de las 13 ventanas térmicas en las regiones de interés (ROI).

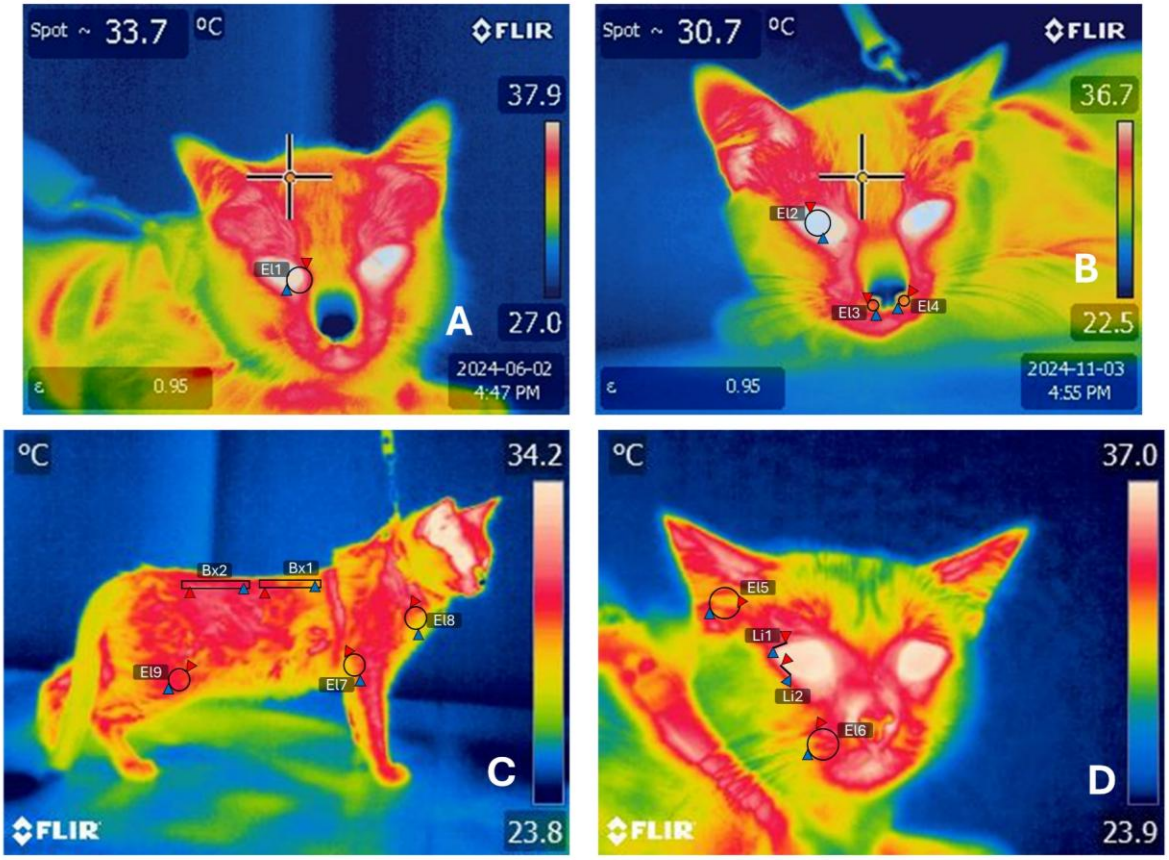


Figura 10. Imágenes radiométricas. A, B, D pertenecen a tomas rostrales frontales y C a lateral derecho(1) carúncula lagrimal [26], (2) ocular [145], (3) orificios nasales izquierdo y derecho, (4) miembro pélvico femoral derecho, (5) las regiones entre la 3-12 vértebra torácica y la 1-7 vértebra lumbar , (6) Codo del miembro torácico, (7) Bíceps braquial del miembro torácico, (8) conducto auditivo interno, (9) párpado inferior y superior, (10) bigotes derecho e izquierdo.

8.8.2 Fase II: Variables fisiológicas

La lectura y registro de los parámetros cardiopulmonares; es decir, frecuencia cardiaca (FC) y respiratoria (FR) se obtuvo mediante auscultación de un minuto con el empleo de un estetoscopio Littmann® Clásico. Para la FC el estetoscopio se colocó entre el 4-5 espacio intercostal del lateral izquierdo hacia ventral. Mientras que, la FR se obtuvo ubicando el estetoscopio en el campo pulmonar bronquial. La toma de temperatura rectal ($T°_{REC}$) se realizó con un termómetro digital de punta flexible (Covetrus, DMT-4320, USA).

8.8.3 Fase III: Expresiones faciales

Para la valoración de la expresión facial se realizó con base en la metodología de Caeiro et al. [14] y Finka et al. [161]. Se registraron la ausencia (0) y presentación (1) de las expresiones incluidas en el CatFACS durante cada etapa de la experimentación, evaluando las 48 UAF y AD (Ver anexo 1 y 2).

Para la intensidad de las expresiones faciales se empleó una escala adaptada a partir del etograma facial de estados de ánimo “ofensivos y defensivos” de Leyhausen [10,198], en conjunto con el sistema de codificación facial para gatos [31] y el etograma de estrés felino (CSS) desarrollado por Kessler & Turner [199] (Ver Figura 11). El rango de intensidad es de 0 a 2. Es decir, la ponderación de 0, sí estas características no están presentes; 1, si su expresión es moderada y 2, si está fuertemente presente, de acuerdo con el Feline Grimace Scale (FGS). Esto se realizó mediante la toma de video enfocando la región facial.

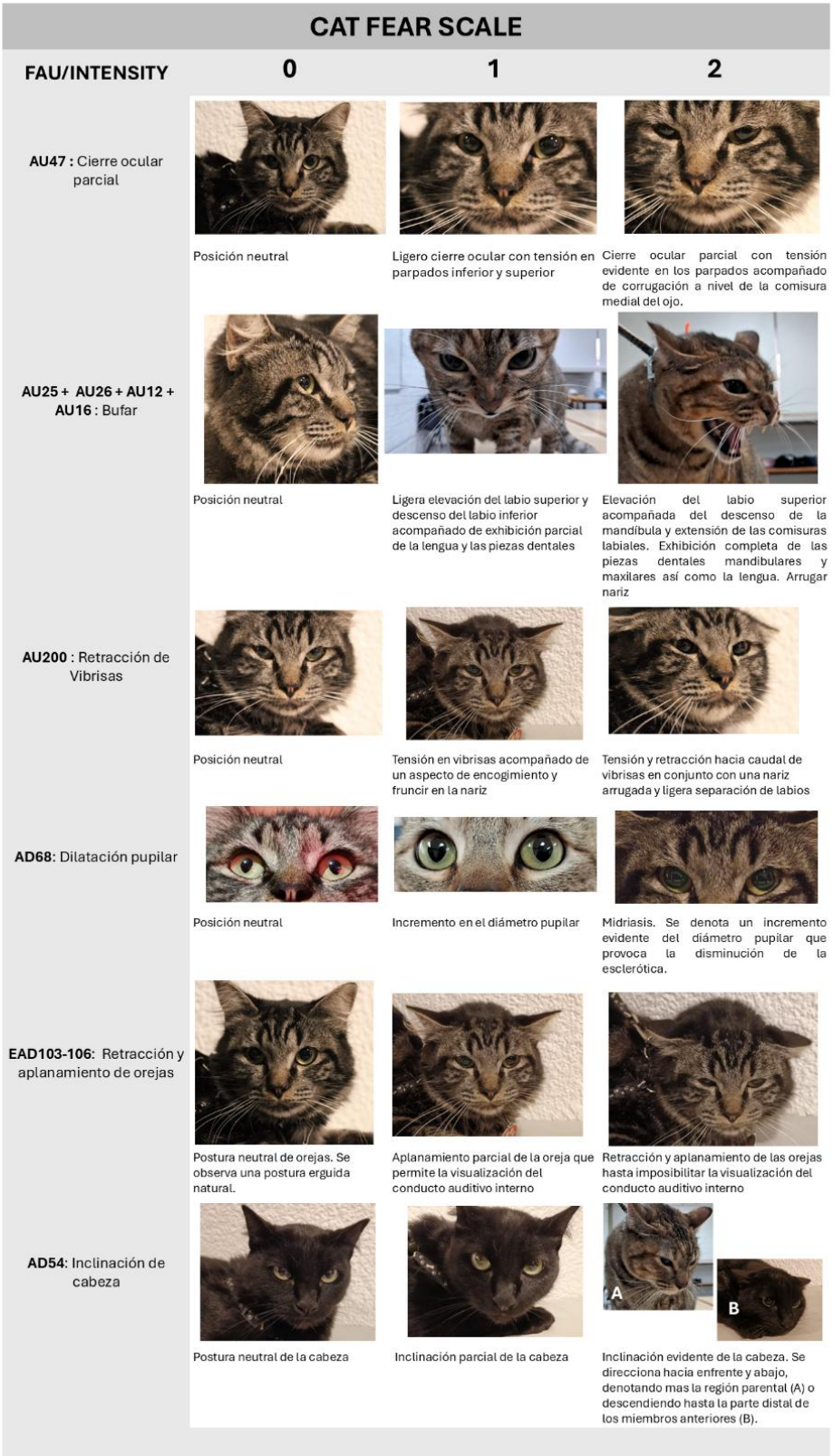


Figura 11. Escala de intensidad de expresiones faciales de miedo en el gato doméstico.

La grabación continua fue asistida por una cámara digital de alta resolución (1920 x 1080) (Canon EOS reflex®, Japón). El enfoque estaba siempre dirigido en ángulo de 90° a la región rostral del gato optimizando la lectura de modificaciones faciales durante cada etapa experimental. El operador o trípode que sostuvo la cámara mantenía una distancia mínima de 60 cm.

La información recolectada en videograbación se almacenó en formato MP4 para su análisis. El software Adobe Premiere Pro® coadyuvó en la evaluación codificada de las respuestas encontradas en cada etapa. El método de observación se desarrolló a una velocidad de 0.5x, la cual concedió la toma de 10 fotografías fijas en cada una de las seis etapas experimentales.

8.8.4 Fase IV: Conductas y lenguaje corporal

La valoración de los patrones conductuales se realizó a través de un muestreo focal continuo con una cámara digital de alta definición (1920 x 1080) (Ixy 650, Cannon ®, Japón) durante todos los tiempos de evaluación ($T_{basal +}$, $T_{1er\ fear}$, $T_{1er\ rest}$, T_{basal-}, $T_{2do\ fear}$, $T_{2do\ rest}$) en todos los grupos experimentales (Control, CBD, GABA y FFS). Los videos fueron procesados en un software de edición (Adobe Premiere Pro, Adobe, México) para obtener la frecuencia y duración (en segundos) de los comportamientos descritos en un etograma estandarizado de gato doméstico [13]. Se evaluaron un total de 56 comportamientos, y fueron analizados y registrados con una puntuación dicotómica (presente-ausente) durante un corto período de tiempo. Para definir la intensidad del lenguaje corporal se empleó una escala CSS definida por Kessler y Turner [199] (Anexo 3). Los videos se almacenaron en formato MP4 para su posterior análisis. El software Adobe Premiere Pro® coadyuvó con la evaluación codificada de las conductas encontradas en cada etapa. El método de observación se desarrolló a una velocidad de 0.5x, permitiendo registrar la frecuencia de presentación y duración de las conductas.

8.9 Descripción de procedimientos

Previo al comienzo de las fases experimentales, todos los gatos fueron sometidos a una exploración clínica para descartar trastornos que afecten su futura valoración (Ejemplos: disnea, cardiopatías, alopecias o dermatitis, gingivitis, entre otras). Se reunieron datos de identificación (nombre, edad, patrón de color, densidad y longitud del pelo, etc.) y estado corporal (Peso). La habitación de experimentación se adaptó (montaje de material antirreflejante en mesa, trípodes, marcas de distanciamiento, asegurar posibles espacios de fuga, entre otros) antes del ingreso de los individuos (Ver figura 12). Durante las etapas experimentales se monitorizó la temperatura y humedad con un higrómetro. Para la captura de los termogramas, la cámara

digital fue manipulada por el mismo operador durante el transcurso de cada etapa. En los tiempos de reposo y posterior a la administración del fármaco, el gato se mantuvo en la habitación de resguardo dentro de su transportadora un máximo de 3 horas. Una vez ingresado al cuarto de experimentación, se retira de la transportadora con una sujeción parcial apoyada por la pechera y correa; y se inicia las etapas experimentales. En los eventos basal negativo, primer reposo, basal positivo y segundo reposo, se registraron las variables durante máximo un minuto. En los tiempos de protocolo de miedo, la lectura de las variables de estudio es simultánea al minuto de interacción negativa. Para T_{Basal+} la recolección de datos se inició al término del periodo de espera para efecto del fármaco. Y en $T_{1er\ rest}$ y $T_{2do\ rest}$) la captura se realizó inmediatamente después de trascurrir 10 minutos tras las $T_{1er\ fear}$ y $T_{2do\ fear}$). En todas las etapas, la secuencia de registro de variables iniciaba con las tomas termográficas, seguido de los parámetros cardiopulmonares y finalmente la temperatura rectal.



Figura 12. Mesa de exploración dentro de cuarto experimental. Se observa la mesa de superficie plana donde se coloca el individuo de estudio. El gato está parcialmente sujetado con una pechera unida a una correa que permite el distanciamiento del operador para no interferir en la etapa y valoración de variables de respuesta.

Los datos reunidos de cada individuo y etapa experimental se capturaron en una base de datos con asistencia del programa Microsoft Excel (Software Microsoft Office®, USA).

8.10 Análisis estadístico

8.10.1 Fase I y II

Se empleó el paquete estadístico GraphPad Prism 10.4.0 (California, USA) para análisis de los datos recolectados. La normalidad de los datos se corroboró a través de una prueba Shapiro-Wilk. Los estadísticos descriptivos se expresaron en parámetros de media (ẋ) y error estándar de la media (SEM). Se diseñó un modelo lineal mixto de tiempos repetidos [200] para analizar el efecto de los tres modelos farmacológicos (Control, CBD, GABA, FFS) en las seis etapas (T_{Basal+}, $T_{1er\ fear}$, $T_{1er\ rest}$, T_{Basal-},$T_{2do\ fear}$,$T_{2do\ rest}$) para la diferencia de temperatura entre las trece ventanas térmicas ($T°_{left\ nostril}$,$T°_{rigth\ nostril}$,$T°_{Upper\ eyeline}$,$T°_{Lower\ eyeline}$,$T°_{ocu}$,$T°_{car}$,$T°_{Whisk}$,$T°_{ear}$, $T°_{chest}$, $T°_{lumbar}$,$T°_{TLE}$,$T°_{FPL}$ y $T°_{TLBB}$) y variables fisiológicas (FC, FR y $T°_{REC}$). La comparación múltiple de medias fue mediante una prueba post-hoc de Tukey, fijando un nivel de significancia en $P<0.05$. Para analizar una correlación entre las ventanas térmicas y variables fisiológicas se estimaron los coeficientes de correlación de Pearson.

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + e_{ijk}$$

Donde los símbolos indican lo siguiente:

Y_{ijk}= Diferencia de ventanas térmicas ($T°_{left\ nostril}$,$T°_{rigth\ nostril}$,$T°_{Upper\ eyeline}$,$T°_{Lower\ eyeline}$,$T°_{ocu}$,$T°_{car}$,$T°_{Whisk}$,$T°_{ear}$, $T°_{chest}$, $T°_{lumbar}$,$T°_{TLE}$,$T°_{FPL}$ y $T°_{TLBB}$) y variables fisiológicas (FC, FR y $T°_{REC}$);

μ= Media general;

α_i= Efecto fijo (Control, CBD, GABA, FFS);

β_j= Evaluación de tiempos (T_{Basal+}, $T_{1er\ fear}$, $T_{1er\ rest}$, T_{Basal-},$T_{2do\ fear}$,$T_{2do\ rest}$);

$(\alpha\beta)_{ij}$= Interacción entre tratamientos y tiempos

e_{ijkl}= error.

8.10.2 Fase III y IV

Para verificar la normalidad de los datos se empleó una prueba Shapiro wilk. Los estadísticos descriptivos se reportaron en parámetros de mediana y error estándar de la media (SEM). El diseño experimental es un modelo lineal mixto de tiempos repetidos [200] para determinar el efecto de los tres modelos farmacológicos (Control, CBD, GABA, FFS) durante las seis etapas (T_{Basal+}, $T_{1er\ fear}$, $T_{1er\ rest}$, T_{Basal-},$T_{2do\ fear}$,$T_{2do\ rest}$) en la frecuencia y ponderación de CatFACS y

CFS, respectivamente. La comparación múltiple de medias en los datos no paramétricos se ejecutó a través una prueba de Friedman seguida de un post hoc de Dunn, con un nivel de significancia de $P<0.05$. Las correlaciones entre UAF, CFS y modelos farmacológicos se estimó a través de los coeficientes de correlación de Spearman. Los valores con $P<0.05$ se consideraron significativos estadísticamente.

8.11 Consideraciones éticas

Las fases de experimentación se realizaron bajo los lineamientos establecidos por la Secretaria de Agricultura y Desarrollo Rural (SADER) en el documento NOM-062-ZOO-1999, que especifica el uso y cuidado de los animales de laboratorio y con apego a las directrices éticas reportadas por Bloomsmith et al.[193]. El presente estudio fue avalado por el Comité Académico de la Maestría en Ciencias Agropecuarias de la UAM con el número de registro CAMCA.126.23. Adicionalmente, el presente estudio se realizó bajo las pautas éticas para el uso de animales de experimentación [201]. Ninguna etapa del estudio durante la interacción negativa o recolección de variables ocasionó lesión, mutilación o manipulación excesiva de los individuos. Adicionalmente, los propietarios de las mascotas seleccionadas autorizaron a través de un consentimiento informado antes del comienzo del estudio (Anexo 4).

9. RESULTADOS

9.1 CAPÍTULO IV

Resultados de la fase I y II. Termografía infrarroja y variables fisiológicas

Artículo experimental titulado:

Termografía infrarroja y variables fisiológicas como métodos del reconocimiento de miedo en gatos domésticos (*Felis catus*) empleando tres modelos farmacológicos: cannabidiol, gabapentina y feromonas faciales sintéticas

Publicado en la revista Veterinary Science que se encuentra indexada en JCR con un factor de impacto de 2.3, en el volumen 12, 523. https://doi.org/10.3390/vetsci12060523

Torres-Bernal F, Martínez-Burnes J, Hernández-Avalos I, Olmos-Hernández A, Domínguez-Oliva A, Reyes-Sotelo B, González-López C, Villanueva-Pereyra D, Mota-Rojas D. Infrared Thermography and Physiological Variables as Methods for Recognizing Fear in Domestic Cats (*Felis catus*) Using Three Pharmacological Models: Cannabidiol, Gabapentin, and Synthetic Facial Pheromones. Vet Sci. 2025 May 27;12(6):523. doi: 10.3390/vetsci12060523.

veterinary sciences

MDPI

Article

Infrared Thermography and Physiological Variables as Methods for Recognizing Fear in Domestic Cats (*Felis catus*) Using Three Pharmacological Models: Cannabidiol, Gabapentin, and Synthetic Facial Pheromones

Fabiola Torres-Bernal [1], Julio Martínez-Burnes [2], Ismael Hernández-Avalos [3], Adriana Olmos-Hernández [4], Adriana Domínguez-OIiva [5], Brenda Reyes-Sotelo [5], Cynthia González-López [5], Diana Villanueva-Pereyra [5] and Daniel Mota-Rojas [5,*]

1 Science Programme "Maestria en Ciencias Agropecuarias", Xochimilco Campus, Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico City 04960, Mexico
2 Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Instituto de Ecología Aplicada, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Victoria City 87000, Mexico
3 Clinical Pharmacology and Veterinary Anesthesia, Biological Sciences Department, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán 54714, Mexico
4 Division of Biotechnology—Bioterio and Experimental Surgery, Instituto Nacional de Rehabilitación-Luis Guillermo Ibarra Ibarra (INR-LGII), Tlalpan, Mexico City 14389, Mexico
5 Neurophysiology, Behavior and Animal Welfare Assessment, Department of Agricultural and Animal Production, Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), Unidad Xochimilco, Mexico City 04960, Mexico
* Correspondence: dmota@correo.xoc.uam.mx

Simple Summary: In Latin America, domestic cats often experience fear during veterinary procedures; this is especially the case when several species are received in veterinary hospitals, leading to marked physiological stress responses. This study evaluated whether three pharmacological interventions—cannabidiol (CBD), gabapentin (GABA), and synthetic facial pheromones (SFPs)—could mitigate fear-induced physiological alterations in cats exposed to a negative dog–cat interaction model. Using infrared thermography, changes in surface body temperature were monitored alongside heart rate, respiratory rate, and rectal temperature. Cats receiving any of the three treatments showed a marked reduction in fear-related physiological changes compared to untreated controls. These findings suggest that CBD, GABA, and SFP can help reduce stress and improve feline welfare in fear-inducing contexts such as veterinary visits.

Abstract: This study aimed to assess changes in the surface temperature and physiological parameters of cats exposed to a fear model involving negative dog–cat interactions, receiving three pharmacological options: a single dose of cannabidiol, gabapentin, or synthetic facial pheromones. The surface temperature of the upper and lower limbs, facial, dorsal, and appendicular thermal windows was assessed through infrared thermography. Additionally, heart rate, respiratory rate, and rectal temperature were recorded. Eighty male and female domestic cats were included in the study and randomly divided into four groups: CONTROL (placebo, 2 mL/cat orally), CBD (cannabidiol, 2 mg/kg orally), GABA (gabapentin, 100 mg/cat orally), and SFP (synthetic facial pheromone, two sprays/carrier). All cats underwent six experimental phases: T_{basal-}, $T1st_{fear}$, $T1st_{recovery}$, T_{basal+}, $T2nd_{fear}$, and $T2nd_{recovery}$. Drug administration was carried out at the end of $T1st_{recovery}$; the time between drug administration and T_{basal+} differed according to each drug's nature. Statistical differences were obtained between experimental groups and times in the average surface temperature of thermal windows and cardiorespiratory parameters. In particular, the CBD, GABA, and SFP groups exhibited differences during $T2nd_{fear}$, in contrast to the

check for updates

Academic Editor: Takashi Kuribayashi

Received: 8 April 2025
Revised: 12 May 2025
Accepted: 22 May 2025
Published: 27 May 2025

Citation: Torres-Bernal, F.; Martínez-Burnes, J.; Hernández-Avalos, I.; Olmos-Hernández, A.; Domínguez-OIiva, A.; Reyes-Sotelo, B.; González-López, C.; Villanueva-Pereyra, D.; Mota-Rojas, D. Infrared Thermography and Physiological Variables as Methods for Recognizing Fear in Domestic Cats (*Felis catus*) Using Three Pharmacological Models: Cannabidiol, Gabapentin, and Synthetic Facial Pheromones. *Vet. Sci.* **2025**, *12*, 523. https://doi.org/10.3390/vetsci12060523

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

control and $T1st_{fear}$ groups. In conclusion, the results suggest a pharmacological effect of CBD, GABA, and SFP on cats' physiological alterations in response to fear.

Keywords: fear; cats; cannabidiol; gabapentin; synthetic facial pheromones; infrared thermography

1. Introduction

The domestic cat is self-sufficient and independent, unlike conventional pets such as dogs [1,2]. However, these traits confer a greater susceptibility to negative emotional states during routine events such as transportation, veterinary visits, and introducing new members into their social group. Interspecific interactions during exploration are common in veterinary clinics of Latin America (Mexico) [3,4]. The increased sensitivity is linked to the perception of reduced environmental control, overstimulation, and perceiving their surroundings as an imminent threat [5]. This sensitivity has been reported in studies assessing physiological and behavioral responses in domestic cats exposed to recordings of multiple sounds, including dog barking, door slams, and unfamiliar voices; these are typical noises during routine veterinary procedures [6]. Likewise, the physiological and behavioral changes associated with stress are also observed during transportation [7]; however, there are limited studies regarding the impact of interspecific interactions.

Among the emotional states observed in hostile situations, fear, often accompanied by stress, is the most prevalent [8,9]. Scientific evidence suggests that fear, like other emotions, triggers a series of physiological and behavioral alterations, including organ function and animal behavior [9,10]. Specifically, during veterinary consultations and transport, fear manifests through behavioral signs such as aggression, vocalizations, evasion, and piloerection, among others, which are often considered undesirable by owners [11]. Moreover, cardiovascular and thermal modifications are also observed, which can compromise the animal's welfare [6]. This, in turn, reduces the frequency of veterinary visits, potentially compromising the animal's overall health and welfare [11,12]. Consequently, several pharmacological alternatives have been proposed to mitigate physiological and behavioral responses associated with fear.

One of these drugs is cannabidiol (CBD), which acts on several neuroreceptors within emotional processing centers, leading to decreased neuronal excitability and reduced perception of imminent stimuli [13]. In cats, CBD administration reduces the stress-related physiological and behavioral alterations [14]. This effect is due to the early allosteric interaction with receptors such as 5-HT, TRPV1, CB1, and GABA, among others [15–17], modulating emotional responses [13,18,19]. However, there is no information regarding CBD's effect on cats' fear responses.

Another pharmacological model with potential neuronal-transmission-blocking effects is gabapentin. Although its mechanism of action remains partially unclear, it is suggested that gabapentin inhibits the alpha-2-delta subunit of the voltage-dependent calcium channel, which is present in adrenergic, GABAergic, glutamatergic, and serotoninergic pathways [20–22]. Several studies have positively associated gabapentin with the modulation of stress, pain, and negative emotional states, such as anxiety, in domestic animals [23,24]. For instance, in rabbits, a single oral dose of gabapentin significantly reduced reactivity, with peak effects being observed two hours post-administration. However, it did not induce significant changes in physiological parameters such as heart rate, respiratory rate, or fecal output [23]. Similar findings have been reported in studies evaluating gabapentin's effects on fearful feline behaviors [25,26]. However, research specifically

addressing the physiological changes associated with gabapentin's effects on fear responses in cats remains limited, highlighting the need for further investigation.

The present study also considers synthetic pheromones, which play a role in calming behaviors in domestic cats. This approach has been widely accepted by pet owners and veterinary professionals due to its practicality and ease of use, requiring no direct handling of the animal [27]. Synthetic pheromones have shown promising results in managing undesirable behaviors such as excessive scratching [28]. However, SFP has contradictory results as some studies report a minimal or absent effect during veterinary examinations [27,29]. Moreover, as with cannabidiol and gabapentin, their effects on negative emotional states, such as fear, remain poorly understood.

Currently, fear, anxiety, and pain in cats are evaluated through behavioral changes [30–32]. Furthermore, evidence supports the use of non-invasive tools such as infrared thermography (IRT) for evaluating animals' emotional states [33,34]. For example, using thermal imaging, Jim et al. [35] assessed social separation stress in young cats. They found a decrease in the surface temperature of the lacrimal caruncle (a variation of 2.21 °C) following isolation. These findings are similar to those reported in cats where temperature changes were related to negative emotional states [35–37]. This thermoregulatory response is possibly attributed to neural mechanisms associated with fear, which activate the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis and the sympathetic–adrenomedullary (SAM) system, leading to neurotransmitter-mediated responses via epinephrine and norepinephrine [38,39]. Domestic cats, as an endothermic species, dissipate heat from their body surface (thermal windows) into the environment, and utilize other thermoregulatory mechanisms such as salivation, panting, and behavioral adjustments [40,41]. This thermal regulation process enables infrared radiation detection through thermographic imaging, making IRT a reliable tool for emotional assessment. Notably, IRT findings have been reported to correlate with rectal temperature measurements [42].

Overall, the available literature suggests that complementary approaches, including pharmacological interventions and their assessment via IRT, represent a viable strategy. Therefore, the present study aims to identify surface microcirculatory changes using infrared thermography and cardiorespiratory parameters in response to the administration of cannabidiol, gabapentin, and synthetic facial pheromones in a fear model during a negative cat–dog interaction.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Ethical Considerations

This study was a prospective, comparative experimental study. The same evaluator performed all observations and measurements. The study occurred at the private veterinary clinic in Mexico City, which is a small animal medicine facility.

A total of 80 domestic cats (*Felis catus*) were included in the study (42 males and 38 females), with an average age of 3.5 ± 1.2 years and an average body weight of 3.1 ± 1.7 kg.

Sample size calculation was based on the criteria established by Festing [43] and performed using G*Power 3.1.9.7 software [44]. The study design considered four experimental groups across six repeated measures, with an alpha error (α) of 0.05, a 95% confidence level, and a statistical power of 0.95 (1-β).

Before the experimental phase, all subjects underwent a comprehensive physical examination to rule out any clinical signs of disease or stress that could impact their performance. The evaluation included body weight, bodily secretions, posture, and behavioral repertoire assessments. Individuals exhibiting signs of acute or chronic illness (e.g., hyporexia or gingivitis), as well as those displaying abnormal behavioral patterns (e.g., aggression or

excessive grooming) with the potential to interfere with study outcomes, were excluded from the study.

2.2. Temporary Housing Conditions Before the Inter-Species Interaction

Animals were transferred to the temporary facility room in individual carriers to allow for natural body postures. They remained confined in their carriers until the start of the experimental phase (maximum period of 30 min). This facility was located five meters from the experimental room. It was kept completely closed and secured. The temperature inside the temporary housing rooms was maintained at an average of 18–26 °C, with a relative humidity between 40 and 70%, as recommended by NOM-062-ZOO-1999.

The stimulus animal (dog) was confined and partially immobilized in a separate room from those previously mentioned. The dog was kept at a distance of 25 m to prevent pre-detection by the study subjects.

2.3. Treatments

The study subjects were randomly divided using the number generation function in Microsoft Excel. Each experimental group was assigned 20 cats of indeterminate sex, classified by a pharmacological model (Figure 1):

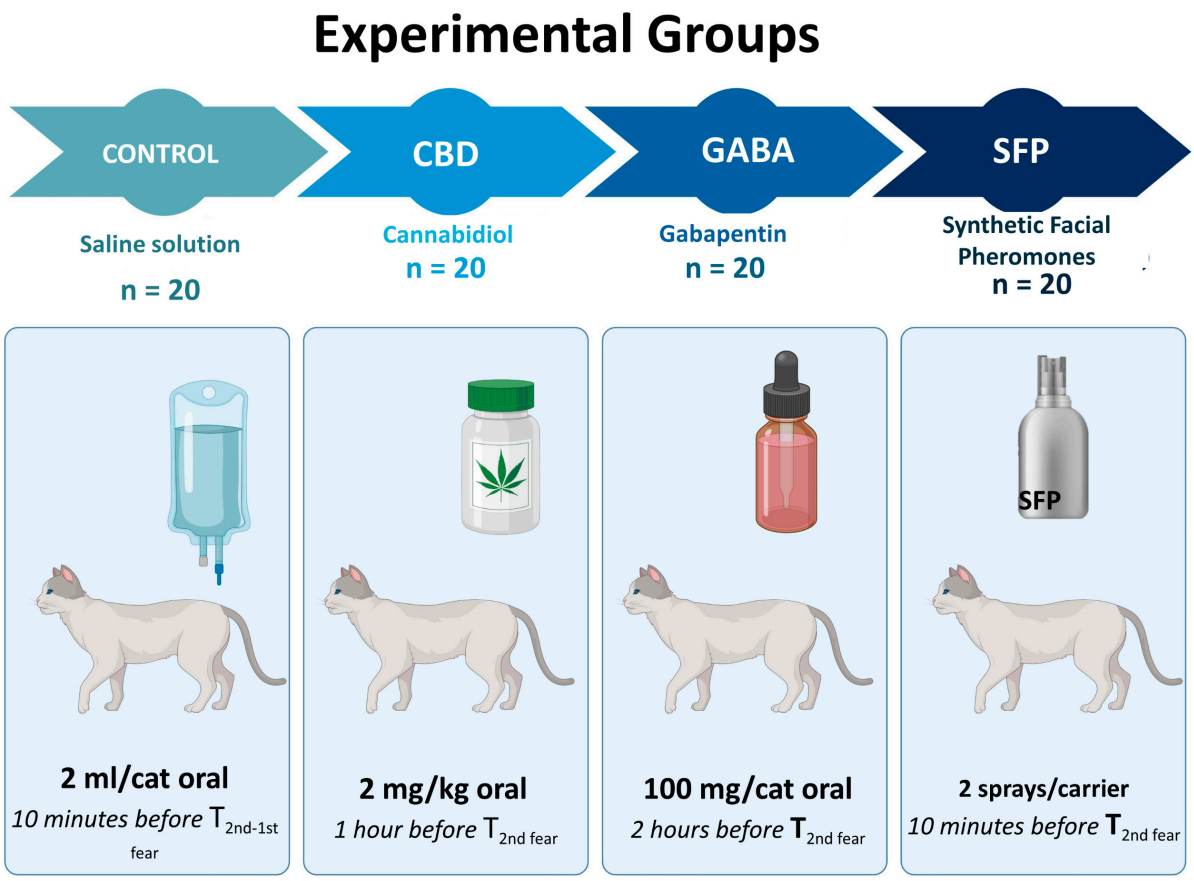


Figure 1. Experimental groups. Created in https://BioRender.com (accessed on 24 November 2024).

CONTROL: A dose of 2 mL of sterile saline solution (SC Solution, PISA®, Toluca, Mexico) was administered orally using a syringe without a needle (Ambiderm®, Zapopan, Mexico), following the handling procedures outlined in NOM-062-ZOO-1999 for domestic cats.

CBD: Cannabidiol (SUPERFIELD ORGANIS®, Mexico City, Mexico) with a concentration of 33.3 mg/mL, was administered orally, using a 3 mL sterile syringe without

needle (Ambiderm®, Zapopan, Mexico) at a dose of 2 mg/kg, one hour before the negative interaction (Figure 1) (according to Britch et al. [15], Rozental et al. [45], Di salvo et al. [13], Masataka [46], and previous evaluations). The individual was administered under partial immobilization, gently holding the dorsal skin of the neck and applying light pressure with the forearm to bring the individual closer to the evaluator.

GABA: A dose of 100 mg/cat of gabapentin (ALPHA CHEM®, Toluca, Mexico) was administered orally using a sterile 3 mL syringe (Ambiderm®, Zapopan, Mexico) two hours before exposure to the stimuli (Figure 1). The dose used was similar to that reported in studies by Conway et al. [23], Derek et al. [47], Di Cesare et al. [25], and Siao et al. [48], which validates the therapeutic range, among other aspects, of the drug in the species. The handling of the animals for administration was the same as in the previously described study groups.

SFP: Synthetic facial pheromone fraction F3 (FELIWAY®CLASSIC Spray, Loudeac, France) was administered on the corners of the inner surfaces of the carriers of each subject. Two sprays were applied 10 min before the second negative interaction protocol. The product's technical data sheet indicates a range of +/− 8 sprays per use; thus, the dosage chosen for the current protocol follows methodologies outlined in previous studies [27,49]. No handling of the subject was required for administration due to the general design of the carriers for domestic cats.

2.4. Evaluation Times

All individuals went through the six experimental phases. Cats were transported in their carriers to the experimental room from T_{basal-} to the end of the experimental stage (T_{1sfear}, $T1st_{recovery}$, T_{basal+}, $T2nd_{fear}$, $T2nd_{recovery}$). The groups were evaluated in a sequence that avoided drug interference. Thus, cats in the SFP group were the last to complete their experimental phase and waiting period. There was a 30 min interval between each group to ensure complete drug volatilization. In the negative baseline stage (T_{basal-}), a placebo substance was administered 10 min before measuring the variables, except for the SFP group, where the transport box was sprayed with two atomizations of sterile, water-based placebo 10 min before the interaction. In the second stage, the cats underwent the first negative dog–cat interaction protocol ($T1st_{fear}$) immediately after collecting the variables in the negative baseline stage. The fear protocol consisted of a forced dog–cat interaction based on the following steps: (A) The cat was removed from its transport box and placed on a table (the only object in the room covered by a non-reflective surface) at the center of the experimental room. The cat always remained on a reinforced leash and a non-reflective fabric harness. (B) The dog, with a leash and tactical harness, was introduced into the room and placed 1 m away from the table where the cat was located to ensure the safety of both individuals. (C) During the negative interaction, the dog was instructed to bark and remained in the room for one minute before being removed. The same dog was used for all treatments and events. Ten minutes after the first fear protocol, the first rest stage ($T1st_{recovery}$) began, during which the variables were measured after recovery. After the rest period, the treatment assigned to the subject was administered. For the positive baseline stage (T_{basal+}), the values were taken once the maximum concentration time for each drug had elapsed. Therefore, the time between the first rest stage and the positive baseline stage depended on the drug's nature, which dictates its bioavailability and Tmax in the organism, as explained in Figure 1. In the fifth stage, the subjects were subjected to a second negative interaction protocol ($T2nd_{fear}$). Finally, the rest phase ($T2nd_{recovery}$) was repeated 10 min after the second interaction (Figure 2).

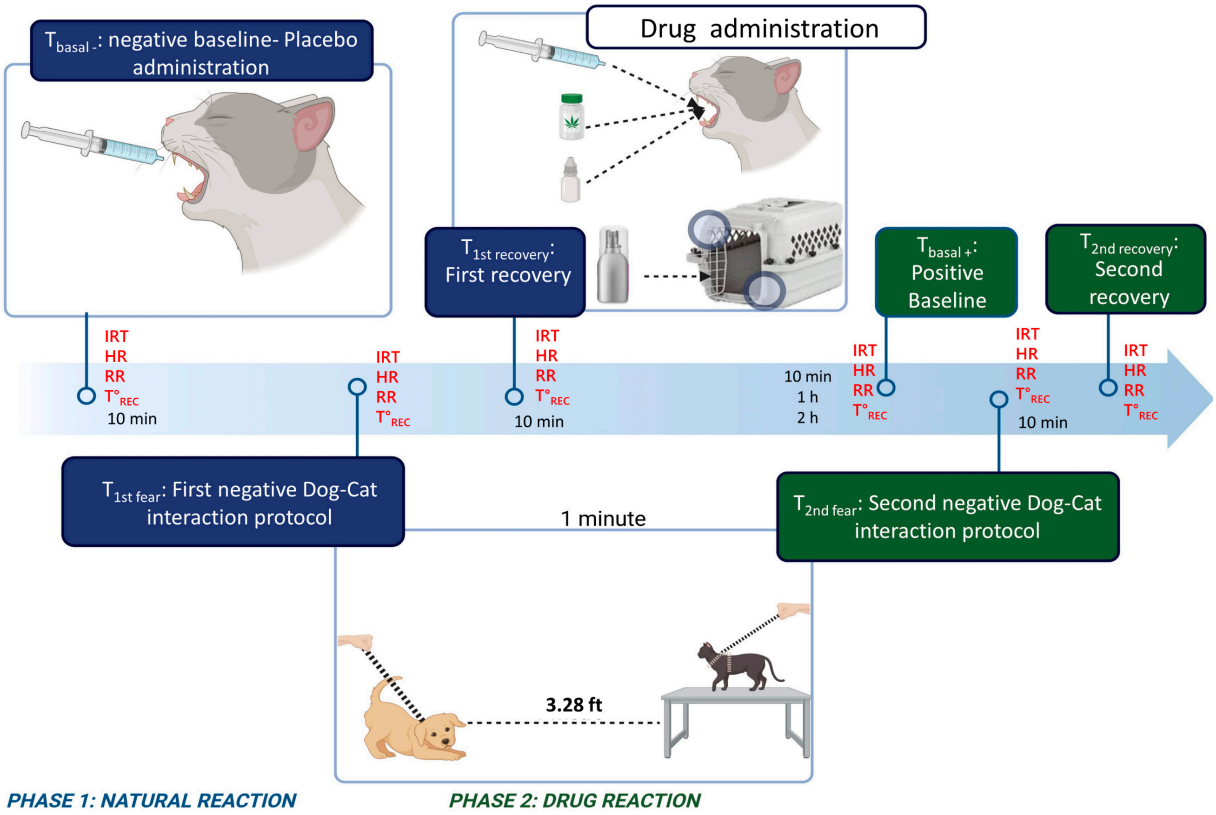


Figure 2. Evaluation Times. A schematic explanation of assessment stages, experimental groups, and response variables. Groups (CONTROL: negative control; CBD: cannabidiol; GABA: gabapentin; SFP: synthetic facial pheromone). Response variables (IRT: infrared thermography; HR: heart rate; RR: respiratory rate; $T°_{REC}$: rectal temperature). Created in BioRender. https://BioRender.com/k78t117 (accessed on 24 November 2024).

2.5. Assessed Parameters

2.5.1. Infrared Thermography

Thermal images were captured using an FLIR™ E80 thermal camera (FLIR Systems, Goleta, CA, USA). The camera specifications included an infrared resolution of 320 × 240 pixels, MSX resolution of 320 × 240, thermal sensitivity < 0.045 °C, accuracy of ±2 °C or ±2% at an ambient temperature of 10 °C to 35 °C, and an image frequency of 60 Hz. The emissivity value was set at 0.98, and each radiometric image was taken at an average distance of 60–80 cm with a 90° angle. Infrared representations were recorded within a fixed time frame between 08:00 and 15:00 h, with a consistent focus on the right lateral side of the cats. Non-reflective materials such as cork, rubber, kraft paper, or fabric were used to recover the table where the study subjects were positioned, to optimize thermal imaging accuracy, and minimize biased recordings. The operator wore latex gloves during the subject-handling stages to prevent thermal contamination. The operator captured two thermal images per stage, producing eight images per cat (Figure 3). The first image was focused on the rostral region, specifically targeting the anterior ocular vertex and external auditory meatus. The second image was framed to include the right lateral aspect of the cat without cropping any extremities. Thirteen thermal windows were assessed across specific anatomical regions—1–2: right lower and upper eyelids ($T°_{eyeline}$), right lacrimal caruncle ($T°_{CAR}$); 4: right ocular region ($T°_{OCU}$); 5: whiskers ($T°_{Whisk}$); 6–7: left and right nostrils ($T°_{nostril}$); 8: right external auditory canal ($T°_{EAR}$); 9–10: thoracic (T3–T12) ($T°_{CHEST}$) and lumbar (L1–L7) ($T°_{lumbar}$) vertebral regions; 11: femoral pelvic limb ($T°_{FPL}$); 12: thoracic limb biceps brachii ($T°_{TLBB}$); 13: thoracic limb elbow ($T°_{TLE}$). All images were stored in

JPEG format. Thermal data analysis was performed using FLIR Tools software (Version 6.4.17317.1002, FLIR Systems, Goeta, CA, USA), evaluating maximum, minimum, and average temperature ranges for each of the 13 thermal windows in the regions of interest (ROIs).

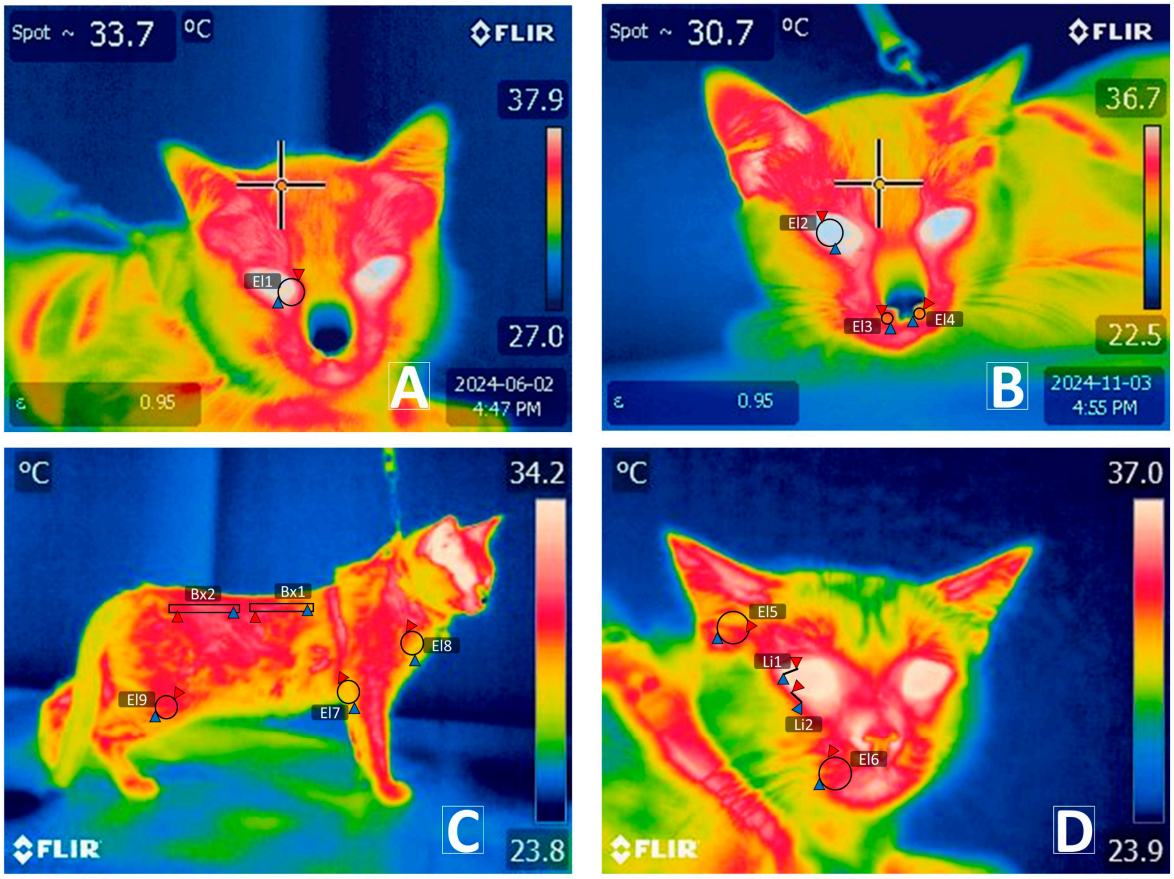


Figure 3. Representation of the thirteen thermal windows evaluated in domestic cats. (**A**) Thermal windows of the medial caruncle ($T°_{CAR}$) (EI1) marked with a circular region of interest (ROI) of 2–5 mm. (**B**) Ocular window ($T°_{OCU}$) (EI2) marked with a circular ROI of 2–5 mm. Left ($T°_{leftnostril}$) and right nostrils ($T°_{rightnostril}$) (EI3–EI4) delineated by 2 mm circles within the nasal openings. (**C**) Dorsal thoracic region ($T°_{CHEST}$) (B × 1) and dorsal lumbar region ($T°_{lumbar}$) (B × 2), outlined with a rectangular ROI of up to 10 mm in length and 2 mm in width over the upper dorsal area; thoracic limb elbow ($T°_{TLE}$) (EI7) and thoracic limb biceps brachii ($T°_{TLBB}$) (EI8), marked from the axillary region using a circular ROI covering a 3 mm diameter of the limb width and encompassing the vertex formed by the humeroradial joint, respectively; femoral pelvic limb ($T°_{FPL}$) (EI9), delineated by the space along the edge of the FPL. (**D**) External auditory canal ($T°_{EAR}$) (EI5); whiskers ($T°_{Whisk}$) (EI6) were recorded using a circular ROI of 2 mm in diameter. Thermal windows of the lower eyelid ($T°_{Lowereyeline}$); upper eyelid ($T°_{Uppereyeline}$) (Li1–Li2) drawn as a line between 3 and 5 mm. Red triangles represent the highest temperatures of each ROI. Blue triangles represent the lowest temperatures of each ROI.

2.5.2. Physiological Parameters

The measurement and recording of cardiopulmonary parameters (heart rate (HR) and respiratory rate (RR)) were obtained through direct auscultation. HR was assessed by positioning a Littmann® Classic stethoscope at the 4th–5th left intercostal space in a ventral direction for one minute. RR was determined by placing the stethoscope over the bronchial pulmonary field. Rectal temperature ($T°_{REC}$) was measured using a flexible-tip digital thermometer (Covetrus, DMT-4320, Columbus, OH, USA).

2.6. Procedure Description

Before the experimental phases, all cats underwent a thorough clinical examination to rule out conditions (e.g., hyporexia, fever, or gingivitis) that could interfere with subsequent assessments. Identification data were recorded, including name, age, coat pattern, density, hair length, and body condition (weight). The experimental room was prepared by installing anti-reflective materials on the table, setting up tripods and distance markers, and securing potential escape routes to ensure a controlled environment.

Environmental temperature and humidity were monitored using a hygrometer throughout the experimental phases. The same individual operated the thermal imaging camera during all sessions to maintain consistency. During resting periods and after drug administration, each cat remained inside its carrier in the holding room (a maximum period of 3 h). Upon entering the experimental room, the cat was removed from the carrier using partial restraint with a harness and leash, initiating the experimental protocol. All cats included in the study were habituated to the harness and leash.

During the negative baseline (T_{basal-}), first resting period ($T1st_{recovery}$), positive baseline (T_{basal+}), and second resting period ($T2nd_{recovery}$), physiological variables were recorded for one minute. Data were collected simultaneously with one minute of negative interaction in the fear-protocol phases ($T1st_{fear}$ and $T2nd_{fear}$). Positive baseline data collection (T_{basal+}) began immediately after the drug's expected onset period. Data for the first resting ($T1st_{recovery}$) and second resting ($T2nd_{recovery}$) phases were collected 10 min after the fear interaction stages ($T1st_{fear}$ and $T2nd_{fear}$), respectively.

In all phases, variable recording followed a standardized sequence: first, thermal images were taken, followed by cardiopulmonary parameters; finally, rectal temperature measurements were taken. All collected data from each subject and experimental stage were systematically recorded in a Microsoft Excel database (Microsoft Office®, USA).

2.7. Statistical Analysis

Data analysis was conducted using the statistical software package GraphPad Prism 10.4.1 (San Diego, CA, USA). The Shapiro–Wilk test was used to assess data normality. Descriptive statistics were expressed as mean ($\dot{x}$) and standard error (SE).

A repeated-measures linear mixed model was designed to evaluate the effect of the three pharmacological models (CONTROL, CBD, GABA, and SFP) across six experimental stages (T_{basal-}, $T1st_{fear}$, $T1st_{recovery}$, T_{basal+}, $T2nd_{fear}$, and $T2nd_{recovery}$) on the temperature differences among the thirteen thermal windows ($T°_{leftnostril}$, $T°_{rightnostril}$, $T°_{Uppereyeline}$, $T°_{Lowereyeline}$, $T°_{ocu}$, $T°_{CAR}$, $T°_{Whisk}$, $T°_{EAR}$, $T°_{CHEST}$, $T°_{lumbar}$, $T°_{TLE}$, $T°_{FPL}$, and $T°_{TLBB}$), as well as physiological variables (HR, RR, and $T°_{REC}$).

Multiple mean comparisons were performed using Tukey's post-hoc test, setting the significance level at $p < 0.05$. Pearson correlation coefficients were calculated to assess the relationships between thermal windows and physiological variables.

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + e_{ijk}$$

where:

Y_{ijk} = differences of thermal windows ($T°_{leftnostril}$, $T°_{rigthnostril}$, $T°_{Uppereyeline}$, $T°_{Lowereyeline}$, $T°_{OCU}$, $T°_{CAR}$, $T°_{Whisk}$, $T°_{EAR}$, $T°_{CHEST}$, $T°_{lumbar}$, $T°_{TLE}$, $T°_{FPL}$, and $T°_{TLBB}$) and physiological variables (HR, RR, and $T°_{REC}$);

μ = general mean;

α_i = fixed effect (CONTROL, CBD, GABA, and SFP);

β_j = evaluation times (T_{basal-}, $T1st_{fear}$, $T1st_{recovery}$, T_{basal+}, $T2nd_{fear}$, and $T2nd_{recovery}$);

$(\alpha\beta)_{ij}$ = interaction between treatments and evaluation times;

e_{ijkl} = random error.

2.8. Ethical Statement

The study was carried out in strict adherence to Mexico's Official Standard NOM-062-ZOO-1999, which specifies the technical requirements for the humane care, management, and ethical treatment of animals involved in ethological research. The research also complied with the ARRIVE guidelines, ensuring adherence to the highest ethical principles in animal experimentation [50]. All procedures were designed to prevent harm, injury, or unnecessary discomfort for the animals, promoting their welfare throughout the study. Additionally, informed consent was obtained from the animals' owners before initiating the procedures.

3. Results

Significant differences were observed in the average surface temperature of the thermal windows evaluated in domestic cats between the experimental groups and across the evaluation times. Overall, in the CBD, GABA, and SFP groups, the average surface temperature was reduced only during $T1st_{fear}$ but remained stable during $T2nd_{fear}$. In contrast, the CONTROL group exhibited a consistent decrease in surface temperature during the interaction periods ($T1st_{fear}$ and $T2nd_{fear}$). Thus, the drugs diminished the fear-related response in cats, particularly CBD and GABA treatments.

3.1. Upper Thermal Facial Windows

The temperature recorded at the thermal windows $T°_{OCU}$, $T°_{CAR}$, and $T°_{EAR}$ decreased by at least one degree in all groups during $T1st_{fear}$ when compared to baseline values, with the lowest recording at 32.28 ± 0.39 °C (Table 1). This reduction was also observed during $T_{2ndfear}$ in the CONTROL group, which recorded 32.12 ± 0.33 °C as the lowest value. During $T1st_{recovery}$, a significant temperature increase ($p < 0.0001$) was observed in all groups at the $T°_{CAR}$ and $T°_{EAR}$ windows, except for $T°_{OCU}$. Meanwhile, $T2nd_{recovery}$ showed a similar increase in the CONTROL group at $T°_{OCU}$, $T°_{CAR}$, and $T°_{EAR}$.

Table 1. Mean and standard error (SEM) of the temperatures (°C) of the 13 thermal windows of four experimental groups during six evaluation times.

Thermal Windows	Groups	T_{basal-}	$T1st_{fear}$	$T1st_{recovery}$	T_{basal+}	$T2nd_{fear}$	$T2nd_{recovery}$	*p*-Value
$T°_{OCU}$	CONTROL (n = 20)	36.74 ± 0.15 ^{a,1}	35.59 ± 0.19 ^{b,1}	36.60 ± 0.13 ^{a,1}	36.61 ± 0.09 ^{a,1}	35.73 ± 0.16 ^{b,1}	36.73 ± 0.15 ^{a,1}	**$p = 0.0004$**
	CBD (n = 20)	36.95 ± 0.19 ^{a,b,1}	36.18 ± 0.18 ^{a,1}	37.0 ± 0.18 ^{b,1}	37.06 ± 0.17 ^{a,b,1}	36.95 ± 0.14 ^{a,b,2}	37.12 ± 0.16 ^{b,1}	**$p = 0.0117$**
	GABA (n = 20)	37.0 ± 0.18 ^{a,1}	36.01 ± 0.26 ^{b,1}	37.03 ± 0.22 ^{a,1}	36.97 ± 0.19 ^{a,b,1}	36.79 ± 0.14 ^{a,b,2}	36.78 ± 0.14 ^{a,b,1}	**$p = 0.0013$**
	SFP (n = 20)	36.96 ± 0.20 ^{a,1}	36.22 ± 0.21 ^{b,1}	35.27 ± 1.86 ^{a,b,1}	37.18 ± 0.14 ^{a,1}	36.91 ± 0.14 ^{a,b,2}	36.98 ± 0.14 ^{a,b,1}	**$p = 0.0003$**
p-Value		$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	**$p = 0.0067$**	$p > 0.05$	
$T°_{CAR}$	CONTROL (n = 20)	36.1 ± 0.20 ^{a,1}	35.18 ± 0.22 ^{b,1}	36.13 ± 0.26 ^{a,1}	36.33 ± 0.17 ^{a,1}	35.05 ± 0.20 ^{b,1}	36.64 ± 0.21 ^{a,1}	**$p < 0.0001$**
	CBD (n = 20)	36.62 ± 0.24 ^{a,1}	35.34 ± 0.18 ^{b,1}	36.92 ± 0.23 ^{a,1}	37 ± 0.24 ^{a,1}	36.95 ± 0.21 ^{a,2}	36.88 ± 0.18 ^{a,1}	**$p < 0.0001$**
	GABA (n = 20)	36.89 ± 0.16 ^{a,1}	34.93 ± 0.20 ^{b,1}	37.12 ± 0.19 ^{a,1}	36.83 ± 0.26 ^{a,1}	36.58 ± 0.21 ^{a,2}	36.67 ± 0.22 ^{a,1}	**$p < 0.0001$**
	SFP (n = 20)	36.6 ± 0.20 ^{a,1}	35.51 ± 0.22 ^{b,1}	36.91 ± 0.18 ^{a,1}	36.87 ± 0.16 ^{a,1}	36.52 ± 0.20 ^{a,2}	36.74 ± 0.18 ^{a,1}	**$p < 0.0001$**
p-Value		$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	**$p = 0.0008$**	$p > 0.05$	
$T°_{Uppereyeline}$	CONTROL (n = 20)	35.39 ± 0.22 ^{a,1}	36.18 ± 0.14 ^{b,1}	35.38 ± 0.20 ^{a,1}	35.17 ± 0.16 ^{a,1}	35.72 ± 0.12 ^{b,1}	35.30 ± 0.21 ^{a,1}	**$p = 0.0004$**
	CBD (n = 20)	34.85 ± 0.28 ^{a,1}	36.05 ± 0.16 ^{b,1}	35.29 ± 0.25 ^{a,1}	35.26 ± 0.22 ^{a,1}	35.12 ± 0.22 ^{a,1}	35.23 ± 0.23 ^{a,1}	**$p = 0.0041$**
	GABA (n = 20)	35.17 ± 0.15 ^{a,1}	35.88 ± 0.17 ^{b,1}	34.94 ± 0.20 ^{a,b,1}	34.85 ± 0.25 ^{a,b,1}	34.89 ± 0.18 ^{a,1}	34.93 ± 0.18 ^{a,1}	**$p = 0.0237$**
	SFP (n = 20)	34.76 ± 0.23 ^{a,1}	35.81 ± 0.20 ^{b,1}	34.76 ± 0.21 ^{a,1}	34.78 ± 0.16 ^{a,1}	34.76 ± 0.21 ^{a,1}	34.74 ± 0.20 ^{a,1}	**$p < 0.0001$**
p-Value		$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p = 0.0672$	$p > 0.05$	

Table 1. *Cont.*

Thermal Windows	Groups	T_{basal-}	$T1st_{fear}$	$T1st_{recovery}$	T_{basal+}	$T2nd_{fear}$	$T2nd_{recovery}$	*p*-Value
$T°_{Lowereyeline}$	CONTROL (n = 20)	$35.13 \pm 0.17^{a,1}$	$36.05 \pm 0.12^{b,1}$	$35.31 \pm 0.22^{a,1}$	$35.28 \pm 0.16^{a,1}$	$35.02 \pm 0.52^{a,1}$	$35.06 \pm 0.15^{a,1}$	**$p = 0.0004$**
	CBD (n = 20)	$34.92 \pm 0.25^{a,1}$	$36.16 \pm 0.17^{b,1}$	$35.44 \pm 0.26^{a,b,1}$	$35.31 \pm 0.21^{a,b,1}$	$35.03 \pm 0.21^{a,1}$	$35.23 \pm 0.22^{a,1}$	**$p = 0.0002$**
	GABA (n = 20)	$35.39 \pm 0.20^{a,1}$	$36.38 \pm 0.21^{b,1}$	$35.39 \pm 0.22^{a,1}$	$35.67 \pm 0.16^{a,b,1}$	$35.33 \pm 0.15^{a,1}$	$35.51 \pm 0.15^{a,1}$	**$p = 0.036$**
	SFP (n = 20)	$34.68 \pm 0.23^{a,1}$	$35.99 \pm 0.18^{b,1}$	$34.90 \pm 0.27^{a,1}$	$35.03 \pm 0.16^{a,1}$	$34.99 \pm 0.22^{a,1}$	$35.01 \pm 0.19^{a,1}$	**$p < 0.0001$**
p-Value		$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	
$T°_{RigthNostril}$	CONTROL (n = 20)	$31.27 \pm 0.35^{a,1}$	$29.03 \pm 0.43^{b,1}$	$31.67 \pm 0.44^{a,1}$	$31.45 \pm 0.41^{a,1}$	$29.66 \pm 0.42^{b,1}$	$31.78 \pm 0.40^{a,1}$	**$p < 0.0001$**
	CBD (n = 20)	$32.85 \pm 0.56^{a,1}$	$30.67 \pm 0.51^{b,1}$	$32.82 \pm 0.69^{a,1}$	$33.08 \pm 0.47^{a,1}$	$33.11 \pm 0.51^{a,2}$	$32.86 \pm 0.46^{a,1}$	**$p < 0.0001$**
	GABA (n = 20)	$34.84 \pm 0.33^{a,1}$	$31.90 \pm 0.62^{b,1}$	$35.03 \pm 0.47^{a,1}$	$34.47 \pm 0.39^{a,2}$	$34.20 \pm 0.47^{a,2}$	$34.47 \pm 0.45^{a,2}$	**$p < 0.0001$**
	SFP (n = 20)	$32.90 \pm 0.51^{a,1}$	$31.31 \pm 0.47^{b,1}$	$33.66 \pm 0.46^{a,1}$	$33.27 \pm 0.35^{a,1}$	$33.01 \pm 0.48^{a,2}$	$33.17 \pm 0.40^{a,1}$	**$p < 0.0001$**
p-Value		$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	**$p = 0.0007$**	**$p = 0.0002$**	**$p = 0.0254$**	
$T°_{LeftNostril}$	CONTROL (n = 20)	$31.17 \pm 0.39^{a,1}$	$29.18 \pm 0.47^{b,1}$	$31.24 \pm 0.54^{a,1}$	$31.12 \pm 0.45^{a,1}$	$29.62 \pm 0.46^{b,1}$	$31.64 \pm 0.45^{a,1}$	**$p < 0.0001$**
	CBD (n = 20)	$33.02 \pm 0.51^{a,1}$	$30.55 \pm 0.39^{b,1}$	$32.72 \pm 0.63^{a,1}$	$33.02 \pm 0.52^{a,1}$	$32.88 \pm 0.49^{a,2}$	$33.08 \pm 0.48^{a,1}$	**$p = 0.0028$**
	GABA (n = 20)	$34.0 \pm 0.23^{a,1}$	$30.78 \pm 0.47^{b,1}$	$34.67 \pm 0.32^{a,1}$	$34.09 \pm 0.29^{a,2}$	$33.78 \pm 0.34^{a,2}$	$33.64 \pm 0.32^{a,1}$	**$p = 0.0005$**
	SFP (n = 20)	$33.38 \pm 0.47^{a,1}$	$31.82 \pm 0.54^{b,1}$	$33.76 \pm 0.48^{a,1}$	$33.45 \pm 0.40^{a,1}$	$33.16 \pm 0.45^{a,2}$	$33.40 \pm 0.41^{a,1}$	**$p < 0.0001$**
p-Value		$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	**$p = 0.0343$**	**$p = 0.0033$**	$p > 0.05$	
$T°_{Whisk}$	CONTROL (n = 20)	$33.39 \pm 0.33^{a,1}$	$32.49 \pm 0.33^{a,1}$	$31.51 \pm 0.27^{a,1}$	$33.22 \pm 0.27^{a,1}$	$32.63 \pm 0.31^{a,1}$	$33.43 \pm 0.24^{a,1}$	**$p = 0.081$**
	CBD(n = 20)	$34.27 \pm 0.32^{a,b,1}$	$33.48 \pm 0.34^{a,1}$	$34.40 \pm 0.33^{b,1}$	$34.44 \pm 0.32^{a,b,1}$	$34.30 \pm 0.31^{a,b,1}$	$34.39 \pm 0.30^{a,b,1}$	**$p = 0.0023$**
	GABA (n = 20)	$34.88 \pm 0.29^{a,1}$	$33.55 \pm 0.47^{b,1}$	$35.01 \pm 0.35^{a,1}$	$34.55 \pm 0.44^{a,b,1}$	$34.30 \pm 0.32^{a,b,1}$	$34.48 \pm 0.36^{a,b,1}$	**$p = 0.0012$**
	SFP (n = 20)	$34.21 \pm 0.29^{a,1}$	$33.48 \pm 0.32^{b,1}$	$34.31 \pm 0.31^{a,1}$	$34.19 \pm 0.24^{a,b,1}$	$34.05 \pm 0.24^{a,b,1}$	$34.09 \pm 0.25^{a,b,1}$	**$p = 0.0004$**
p-Value		$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p = 0.129$	$p > 0.05$	
$T°_{EAR}$	CONTROL (n = 20)	$35.14 \pm 0.29^{a,1}$	$32.28 \pm 0.39^{b,1}$	$33.39 \pm 0.34^{a,1}$	$33.95 \pm 0.28^{a,1}$	$32.12 \pm 0.33^{b,1}$	$34.01 \pm 0.35^{a,1}$	**$p < 0.0001$**
	CBD (n = 20)	$34.79 \pm 0.43^{a,1}$	$32.69 \pm 0.28^{b,1}$	$34.24 \pm 0.35^{a,1}$	$34.69 \pm 0.39^{a,1}$	$34.91 \pm 0.35^{a,2}$	$34.74 \pm 0.35^{a,1}$	**$p < 0.0001$**
	GABA (n = 20)	$35.24 \pm 0.27^{a,1}$	$33.26 \pm 0.40^{b,1}$	$35.36 \pm 0.31^{a,1}$	$35.02 \pm 0.31^{a,1}$	$35.19 \pm 0.22^{a,2}$	$34.91 \pm 0.27^{a,1}$	**$p < 0.0001$**
	SFP (n = 20)	$35.34 \pm 0.19^{a,1}$	$32.80 \pm 0.34^{b,1}$	$34.0 \pm 0.57^{a,1}$	$34.72 \pm 0.31^{a,1}$	$35.0 \pm 0.28^{a,2}$	$34.61 \pm 0.33^{a,1}$	**$p < 0.0001$**
p-Value		$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	**$p = 0.0002$**	$p > 0.05$	
$T°_{CHEST}$	CONTROL (n = 20)	$29.03 \pm 0.21^{a,1}$	$27.45 \pm 0.27^{b,1}$	$28.28 \pm 0.31^{a,b,1}$	$28.63 \pm 0.26^{a,1}$	$27.51 \pm 0.28^{b,1}$	$28.96 \pm 0.28^{a,1}$	**$p < 0.0001$**
	CBD (n = 20)	$30.51 \pm 0.42^{a,1}$	$29.12 \pm 0.41^{b,1}$	$29.91 \pm 0.41^{a,1}$	$30.37 \pm 0.38^{a,2}$	$30.39 \pm 0.40^{a,2}$	$30.32 \pm 0.39^{a,1}$	**$p = 0.0001$**
	GABA (n = 20)	$29.83 \pm 0.34^{a,1}$	$28.33 \pm 0.40^{b,1}$	$29.89 \pm 0.41^{a,1}$	$29.64 \pm 0.42^{a,1}$	$29.85 \pm 0.39^{a,2}$	$29.87 \pm 0.40^{a,1}$	**$p = 0.0024$**
	SFP (n = 20)	$29.12 \pm 0.27^{a,b,1}$	$28.66 \pm 0.41^{b,1}$	$29.10 \pm 0.39^{a,b,1}$	$29.06 \pm 0.36^{a,b,1}$	$29.14 \pm 0.39^{a,b,1}$	$29.22 \pm 0.38^{a,1}$	**$p = 0.0469$**
p-Value		$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	**$p = 0.0296$**	**$p = 0.0002$**	$p > 0.05$	

[a,b] Different initials indicate significant differences ($p < 0.05$) between events (T_{basal-},$T1st_{fear}$, $T1st_{recovery}$, T_{basal+},$T2nd_{fear}$, and $T2nd_{recovery}$). [1,2] Different numerals indicate significant differences ($p < 0.05$) between treatments (CONTROL,CBD, GABA, and SFP). Bold *p*-values represent statistically significant differences between events and treatments. Abbreviations of treatments: CONTROL—placebo; CBD—cannabidiol; GABA—gabapentin; SFP—synthetic facial pheromone). Abbreviations of evaluation phases: T_{basal-}—basal; $T1st_{fear}$—first negative dog–cat interaction; $T1st_{recovery}$—first rest; T_{basal+}:—neutral after drug administration; $T2nd_{fear}$—second negative dog–cat interaction; $T2nd_{recovery}$—second rest. Thermal windows: $T°_{leftnostril}$, $T°_{rigthnostril}$, $T°_{Uppereyeline}$, $T°_{Lowereyeline}$, $T°_{OCU}$ (ocular), $T°_{CAR}$ (caruncle), $T°_{Whisk}$ (whiskers), $T°_{EAR}$ (external auditory canal), $T°_{CHEST}$ (dorsal thoracic region between 3 and 12 vertebrae).

In the case of the $T°_{Uppereyeline}$ and $T°_{Lowereyeline}$ windows, the surface temperature increased during $T1st_{fear}$ in all groups compared to baseline values, with the highest recorded value being 36.18 ± 0.14 °C. The temperature consistently decreased during $T1st_{recovery}$in all groups. In $T2nd_{fear}$, a difference was observed only in the CBD, GABA, and SFP groups at $T°_{Uppereyeline}$; however, the difference was generalized across all groups at the $T°_{Lowereyeline}$.

3.2. Lower Thermal Facial Windows

A significant reduction in the average surface temperature ($p < 0.0001$) was recorded at $T°_{leftnostril}$ and $T°_{rightnostril}$ during $T1st_{fear}$ in all groups, compared to baseline (T_{basal}), with the lowest reading being 29.03 ± 0.43 °C (Table 1). This temperature significantly increased during $T1st_{recovery}$ in all groups. Animals in the CBD, GABA, and SFP groups exhibited differences during $T2nd_{fear}$compared to $T1st_{fear}$. The CONTROL group maintained the

reduction in temperature at the $T°_{leftnostril}$ and $T°_{rightnostril}$ during $T2nd_{fear}$. Specifically, the GABA group showed differences at T_{basal+}.

For $T°_{Whisk}$, a reduction in temperature was observed in the GABA and SFP groups during $T2nd_{fear}$(33.55 ± 0.47 °C and 33.48 ± 0.42 °C, respectively), which increased during $T1st_{recovery}$.

3.3. Dorsal and Appendicular Thermal Windows

$T°_{CHEST}$had statistically significant differences between groups ($p = 0.0002$) and time points ($p < 0.0001$) (Table 1). Differences were also observed in the surface temperature of the CBD and GABA groups at $T2nd_{fear}$($p = 0.0002$). At $T1st_{fear}$, all groups recorded differences when compared with T_{basal-}, where the lowest value was 27.45 ± 0.27 °C, which was reestablished at $T1st_{recovery}$.

No differences were observed for $T°_{lumbar}$, $T°_{TLE}$, $T°_{FPL}$, and $T°_{TLBB}$between groups or time points.

3.4. Cardiorespiratory Parameters

HR and RR increased in all groups at $T1st_{fear}$ ($p < 0.0001$) when compared with baseline values (Table 2), registering 240 ± 5.64 bpm and 93.80 ± 5.17 bpm, respectively. Similarly, the CBD, GABA, and SFP groups exhibited differences in HR at $T2nd_{fear}$compared with $T1st_{fear}$. In the case of RR, the CBD and GABA groups showed differences compared to CONTROL, SFP, and $T1st_{fear}$at $T2nd_{fear}$.Similarly, differences were recorded between $T1st_{fear}$and $T1st_{recovery}$in all groups.

Table 2. Mean and standard error (SEM) of the cardiorespiratory parameters and rectal temperature of cats assigned to four experimental groups during six evaluation times.

Parameters	Groups	T_{basal-}	$T1st_{fear}$	$T1st_{recovery}$	T_{basal+}	$T2nd_{fear}$	$T2nd_{recovery}$	*p*-Value
Heart rate (bpm)	CONTROL (n = 20)	189 ± 8.00 ^{a,1}	240 ± 5.64 ^{b,1}	194.5 ± 7.73 ^{a,1}	202.1 ± 6.53 ^{a,b,1}	230.6 ± 6.74 ^{b,1}	199.9 ± 5.06 ^{a,1}	$p < 0.0001$
	CBD (n = 20)	176.1 ± 4.71 ^{a,1}	222.4 ± 6.35 ^{b,1}	181.4 ± 7.44 ^{a,1}	177.8 ± 4.86 ^{a,1}	183.6 ± 4.85 ^{a,2}	179.2 ± 4.81 ^{a,1}	$p < 0.0001$
	GABA (n = 20)	173 ± 6.94 ^{a,1}	226.8 ± 7.95 ^{b,1}	184.4 ± 9.65 ^{a,1}	174.3 ± 7.35 ^{a,1}	177.9 ± 7.44 ^{a,2}	177.8 ± 7.07 ^{a,1}	$p < 0.0001$
	SFP (n = 20)	178.4 ± 6.60 ^{a,1}	229.7 ± 7.61 ^{b,1}	186.8 ± 5.94 ^{a,1}	183 ± 5.05 ^{a,1}	185.8 ± 5.04 ^{a,2}	185.7 ± 4.49 ^{a,1}	$p < 0.0001$
p-Value		$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	**$p = 0.0058$**	$p > 0.05$	
Respiratory rate (bpm)	CONTROL (n = 20)	52.50 ± 3.15 ^{a,1}	71.85 ± 3.89 ^{b,1}	54.45 ± 4.38 ^{a,1}	51.75 ± 3.08 ^{a,1}	67.9 ± 3.56 ^{b,1}	53.45 ± 3.73 ^{a,1}	$p < 0.0001$
	CBD (n = 20)	53.15 ± 4.46 ^{a,1}	81.60 ± 5.59 ^{b,1}	64.95 ± 6.10 ^{a,1}	51.50 ± 3.98 ^{a,1}	51.20 ± 3.52 ^{a,2}	47.30 ± 3.30 ^{a,1}	$p < 0.0001$
	GABA (n = 20)	60.15 ± 3.95 ^{a,c,1}	93.80 ± 5.17 ^{b,1}	74.20 ± 5.93 ^{a,c,1}	54.15 ± 4.22 ^{a,1}	52.85 ± 4.10 ^{a,2}	51.85 ± 4.34 ^{a,1}	$p < 0.0001$
	SFP (n = 20)	59.40 ± 3.40 ^{a,1}	88.40 ± 3.25 ^{b,1}	64.70 ± 2.80 ^{a,1}	60.15 ± 5.45 ^{a,1}	62.60 ± 5.33 ^{a,1}	62.60 ± 5.48 ^{a,1}	$p = 0.0004$
p-Value		$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	**$p = 0.0108$**	$p > 0.05$	
Rectal temperature (°C)	CONTROL (n = 20)	38.69 ± 0.16 ^{a,1}	37.83 ± 0.13 ^{b,1}	38.29 ± 0.17 ^{a,1}	38.58 ± 0.17 ^{a,1}	38.02 ± 0.12 ^{b,1}	38.39 ± 0.12 ^{a,b,1}	$p = 0.0003$
	CBD (n = 20)	38.90 ± 0.11 ^{a,1}	37.95 ± 0.12 ^{b,1}	38.50 ± 0.09 ^{a,1}	38.54 ± 0.11 ^{a,1}	38.62 ± 0.10 ^{a,2}	38.45 ± 0.10 ^{a,1}	$p < 0.0001$
	GABA (n = 20)	38.93 ± 0.11 ^{a,1}	37.91 ± 0.13 ^{b,1}	38.62 ± 0.13 ^{a,1}	38.81 ± 0.08 ^{a,1}	38.84 ± 0.10 ^{a,2}	38.63 ± 0.12 ^{a,1}	$p < 0.0001$
	SFP (n = 20)	39.21 ± 0.09 ^{a,1}	38.18 ± 0.15 ^{b,1}	38.93 ± 0.10 ^{a,1}	39.03 ± 0.08 ^{a,1}	38.97 ± 0.10 ^{a,2}	38.98 ± 0.08 ^{a,1}	$p < 0.0001$
p-Value	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$	**$p = 0.0002$**	$p > 0.05$	

^{a,b,c} Different initials indicate significant differences ($p < 0.05$) between events (T_{basal-}, $T1st_{fear}$, $T1st_{recovery}$, T_{basal+}, $T2nd_{fear}$, $T2nd_{recovery}$). ^{1,2} Different numerals indicate significant differences ($p < 0.05$) between treatments (CONTROL,CBD, GABA, and SFP). Bold *p*-values represent statistically significant differences between events and treatments. Abbreviations of treatments: CONTROL—placebo; CBD—cannabidiol; GABA—gabapentin; SFP—synthetic facial pheromone. Abbreviations of evaluation times: T_{basal-}—basal; $T1st_{fear}$—first negative dog–cat interaction; $T1st_{recovery}$—first rest; T_{basal+}—neutral after drug administration; $T2nd_{fear}$—second negative dog–cat interaction; $T2nd_{recovery}$—second rest.

Like surface temperature, rectal temperature in the CBD, GABA, and SFP groups remained stable at $T2nd_{fear}$ ($p < 0.0001$). In contrast, the CONTROL group showed a significant reduction (38.02 ± 0.12 °C, p= 0.0002) similar to $T1st_{fear}$(Table 2). When comparing T_{basal-} vs. $T1st_{fear}$, all groups registered a temperature decrease ($p < 0.0001$), where

37.83 ± 0.13 °C was the lowest value. At $T1st_{recovery}$, an increase was observed, which was only repeated for the CONTROL group at $T2nd_{recovery}$.

Positive correlations were found between thermal windows and cardiorespiratory parameters in the CONTROL (Supplementary Materials, Table S1), CBD (Supplementary Materials, Table S2), GABA (Supplementary Materials, Table S3), and SFP (Supplementary Materials, Table S4) groups, with statistically significant differences ($p < 0.0001$). Overall, a positive, strong correlation was observed between all group variables. Therefore, it is suggested that infrared thermography can be a functional tool to evaluate fear in domestic cats.

4. Discussion

4.1. Effect of the Natural Stimuli

In domestic cats, scientific findings confirm that routine procedures such as transportation, medical consultations, and even the introduction of new conspecifics into established colonies represent environmental challenges that might induce negative emotions such as anxiety and fear, which are exacerbated by the subsequent onset of stress [6,51–53]. Fear triggers a series of neurobiological reactions, including physiological, behavioral, and cognitive modifications to compensate for the impact of the adverse stimulus and ensure the organism's survival [10,39,54]. In the present study, these reactions were also observed during $T1st_{fear}$ in all experimental groups by exhibiting a significant reduction ($p < 0.0001$) in surface and rectal temperatures, in contrast to T_{basal-}. Freezing is a defensive behavioral strategy to imminent stimuli such as the presence of a predator [54,55]. It is a reaction observed in cats under acute stress, and it can be observed as complete immobilization accompanied by active muscle tone, as a possible internal conditioning measure for future fight-or-flight responses [56]. This behavior agreed with the responses in the cardiopulmonary parameters of the present study. During $T1st_{fear}$, increasing trends in HR and RR were observed in all groups compared to T_{basal}, with the highest values being 240 ± 5.64 bpm ($p < 0.0001$) and 93.80 ± 5.17 bpm ($p < 0.0001$), respectively. In contrast, in murine models, freezing is observed together with bradycardia [57]. In cats, the cardiovascular changes in response to emotional state and during the fight-or-flight state can be both tachycardia and bradycardia [58,59], which is associated with the predator/prey nature of the species [60].

The received stimuli cause a neurobiological response that communicates, directly or indirectly, with the emotional processing center—the amygdala [61,62]—which sends immediate instructions to response centers such as the periaqueductal gray (PAG) [63] and the hypothalamus [64]. The neuronal population in the PAG governing the physiological and behavioral alterations leading to the freezing response [62,65]. Specifically, the ventrolateral region connects with the hypothalamic thermoregulatory center to modify the vascular diameter of the superficial capillaries, diverting a large portion of the blood volume to central circulation or regions with higher metabolic demand during the imminent stimulus [63,65]; therefore, this also suggests that the presence of the dog could deploy strategies to ensure minimal blood loss in case of significant injury. In the present study, the lowest surface temperature scores in the upper facial region were recorded at the $T°_{EAR}$ (32.38 ± 0.29 °C) (*angularis occuli vein*) and $T°_{CAR}$ (*Ramus auricularis intermedius*, *lateralis*, *and medialis*) (34.93 ± 0.20 °C) [66] (Figure 3). These findings are similar to those observed in rats subjected to conditioned fear contexts, in which a trend towards decreased surface temperature in the tail and paw is manifested [38].

On the other hand, the increase in cardiopulmonary parameters also serves as biomarkers reflecting the simultaneous manifestation of stress, involving neurotransmitters (cortisol and catecholamines) that activate the HPA and SAM axes [67]. In this regard, the alteration

of cardiopulmonary patterns has also been reported in studies on domestic cats subjected to adverse challenges, such as over-stimulation by recurring noise in veterinary clinics. For example, Furgala et al. [6] observed an increase in HR and RR per minute in cats exposed to an auditory stimulus (a dog's bark). The present study's findings suggest strong correlations ($p < 0.0001$) between the thermal windows evaluated and the cardiopulmonary parameters. Specifically, the correlation observed between the thermal windows $T°_{leftnostril}$, $T°_{rightnostril}$, and RR ($p < 0.0001$) highlights the local thermal effect caused by hyperventilation (Figure 4). Like HR, breaths per minute and the rate of gas exchange are modulated by the pre-conditioning for a fight-or-flight response, and the involvement of the HPA and SAM axes [1,18]. The PAG also directly regulates the contraction of the intercostal and diaphragmatic muscles via the phrenic nerve. Furthermore, the freezing state inhibits the motor response. It exerts a form of paralysis on the abdominal muscles, making deep exhalations more difficult and shortening them until they become more frequent [68].

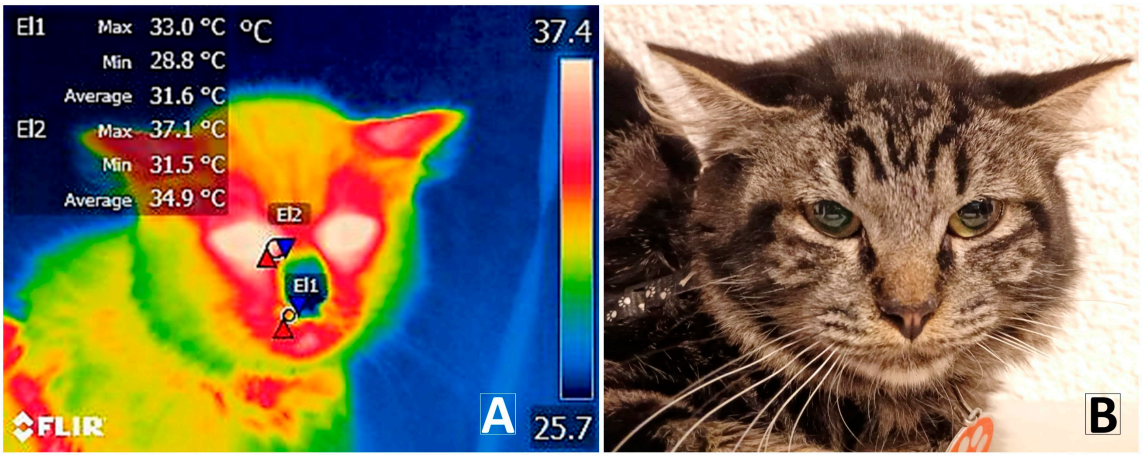


Figure 4. Infrared imaging in cats. (**A**) Surface temperature of the thermal windows, lacrimal caruncle ($T°_{CAR}$) (El2), and right nostril ($T°_{Rightnostril}$) (El1). (**B**) Digital version of the radiometric image. Red triangles represent the highest temperatures. Blue triangles represent the lowest temperatures.

Another example of coordinated physiological responses is the significant differences ($p < 0.0001$) obtained in the $T°_{CHEST}$window during $T1st_{fear}$, corresponding to a peculiar physiological response in domestic animals such as cats called piloerection (Figure 5). The biological explanation lies in an increased contraction of the cardiac and skeletal muscles and the hair erector muscle (AMP) located in the dermis, causing piloerection [69–71]. Piloerection has been reported in multiple studies on domestic cats subjected to potential challenges such as environmental noise [6] and during the manifestation of defensive–aggressive states leading to escape [72], as well as in different species such as non-human primates under adverse aggressive stimuli [55].

On the other hand, the thermal windows $T°_{Uppereyeline}$ and $T°_{Lowereyeline}$ showed a significant increasing trend ($p < 0.0001$), exhibiting a maximum value of 36.38 ± 0.21 °C. In this variable, greater metabolic activity in the contraction of the *Orbicularis oculi*, *levator palpebrae*, and *retractor anguli oculi muscles* was associated, leading to increased surface temperature.

According to the present results, it is possible to suggest that monitoring the superficial temperature of thermal windows, together with the measurement of physiological parameters, represents reliable indicators in the assessment of negative emotional states, such as fear, in domestic cats [6].

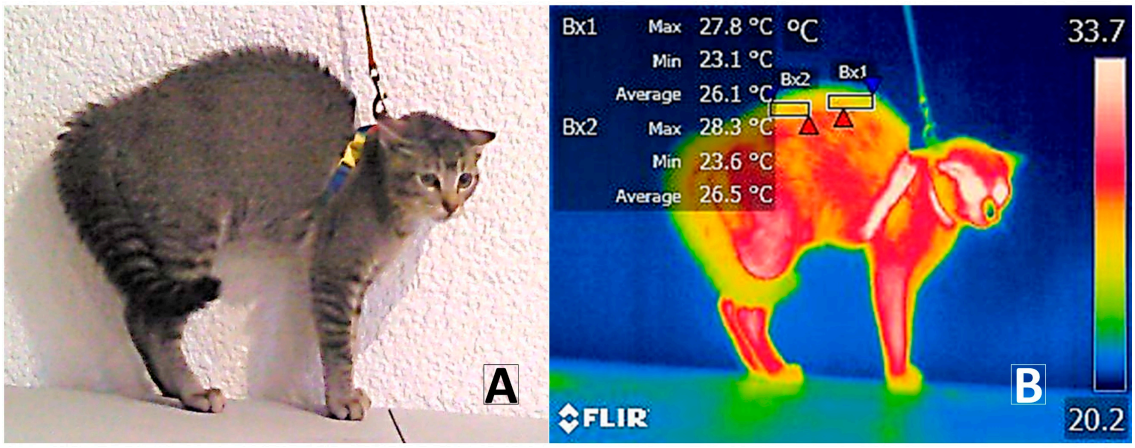


Figure 5. Piloerection and body posture during negative interaction. (**A**) Digital image of the piloerection response, where the increased volume is observed due to the rigid posture of the fur. (**B**) Thermographic image of the piloerection reaction. A decrease in temperature is observed in the dorsal region corresponding to the thermal windows $T°_{CHEST}$ (B × 1) and $T°_{lumb}$ (B × 2). Red triangles represent the highest temperatures. Blue triangles represent the lowest temperatures.

4.2. Drug Effect

Synthetic substances [73] such as cannabidiol [45,74], gabapentin [23,24], and synthetic facial pheromones from the F3 fraction [28,49,52] have been used to reduce the intensity of emotional states such as fear in multiple species. One of the most relevant findings in the present study is the statistical difference ($p < 0.0001$) between groups during $T2nd_{fear,}$ where CBD and GABA can be suggested as treatments due to their effect on the fear-related responses of cats. Nevertheless, the CBD, GABA, and SFP groups showed stability in surface temperatures, rectal temperature, and cardiopulmonary parameters; this is in contrast to the CONTROL group, which exhibited alterations in the study variables. Therefore, the treatments demonstrated pharmacological actions and effects that helped attenuate the physiological and thermographic responses of the cats during the negative interaction or fear response.

4.2.1. Cannabidiol

The treatment that showed the most evident significant differences was CBD, as it reduced the alterations in thermal windows ($T°_{leftnostril}$, $T°_{rightnostril}$, $T°_{Uppereyeline}$, $T°_{OCU}$, $T°_{CAR}$, $T°_{EAR}$, and $T°_{CHEST}$) and physiological variables (HR, RR, and $T°_{REC}$) during $T2nd_{fear}$. Thus, the results of the present study align with the therapeutic potential shown by cannabidiol in various studies [26,75]. Several studies have reported its potential to reduce and control fear and its anxiolytic capacity related to interaction with a wide range of receptors present throughout the organism, from cannabinoid receptors (CB1 and CB2) to receptors of serotoninergic (5-HT), GABAergic (GABA), noradrenergic (NA), and transient receptor potential vanilloid (TRPV1) systems, among others [16,18,76].

Brain mapping in cats has demonstrated a relevant number of serotoninergic (5-HT1a, 5-HT2, and 5-HT3) and NA receptors in brain regions responsible for emotional regulation, such as the amygdala, hypothalamus, and locus coeruleus (LC) [69,77]. Thus, a possible explanation for its fear control potential in cats could be that the allosteric sites of these receptors, particularly 5-HT and NA, are occupied by exogenous molecules like CBD, exhibiting a pharmacological promiscuity behavior [17]. Thus, CBD regulates the oscillations of electrical discharges and restricts the secretion of neurotransmitters such as NA, 5-HT, TRPV1, and anandamide, among others, until a state that reduces the intensity of the negative stimulus is achieved [16,78]. CBD has been shown to mitigate the intensity

of fear up to extinction in rats [18], mice [79], and human models [80]; however, the present study is one of the first to report the effects of CBD in domestic cats experiencing fear.

So far, anxiolytic effects have been the most reported in cats; for example, Masataka [46] evaluated the efficacy of CBD in alleviating separation anxiety, finding a positive effect on the manifested behaviors associated with a decrease in the intensity of the negative emotion. Similarly, findings have been reported regarding relieving cardiovascular effects in models like horses [81] and dogs [82] induced by fear responses. These reports are similar to what was observed in the present study, as when contrasting the interaction times ($T1st_{fear}$ vs. $T2nd_{fear}$), HR remained stable in $T2nd_{fear}$ (224.28 ± 6.35 bpm vs. 183.6 ± 0.20 bpm); at this point, the synthetic substance was administered. This could be due to muscle relaxation, resulting from the decline in the secretion of excitatory neurotransmitters. Similarly, excitability reduction might be associated with the stable superficial temperature values in the thermal windows during the second interaction, as the CBD group recorded 33.01 ± 0.48 °C as the minimum value, in contrast to the minimum value of the CONTROL group (29.62 ± 0.46 °C). That is, the therapeutic potential of CBD reflects a lower activity in the smooth muscle of superficial capillaries in conjunction with the accumulated effect of reduced heat production by the skeletal muscle, which diminishes thermoregulatory strategies.

Therefore, the supporting evidence suggests that the promiscuous communication of CBD promotes configurations in the neurotransmitter secretion volume, modifying neuronal communication and consequently attenuating the transmission of nerve impulses, reflecting relief in the physiological and behavioral alterations triggered by negative emotional states such as fear.

4.2.2. Gabapentin

Like CBD, animals treated with gabapentin exhibited little to no alteration in superficial, rectal temperature, and cardiorespiratory parameters during $T2nd_{fear}$, compared to the CONTROL group and the values recorded in $T1st_{fear}$. Gabapentin administration to cats has demonstrated therapeutic potential in the treatment of pain or epilepsy [25]. Only a few studies have focused on its physiological effects on stress, anxiety, and fear responses [75,83–85]. For example, Pankratz et al. [26] reported a reduced exhibition of fear and stress behaviors and RR in feral cats confined in trap cages. These findings align with the present observations, in which the GABA group exhibited values of 52.85 ± 4.10 bpm during $T2nd_{fear}$, in contrast with the CONTROL group (67.9 ± 3.56 bpm) and the average values of $T1st_{fear}$(93.80 ± 5.17 bpm) ($p < 0.0001$). In this regard, a possible explanation for the biological function of gabapentin is its effect on the alpha-2-delta subunit of the voltage-dependent calcium channel (VGCC), reducing depolarization and cellular excitability [86–88]. Therefore, the evidence suggests that the generally restricted muscle dynamics dissipates progressive physiological alterations in response to fear, such as muscle contraction, vasodilation, tachycardia, and tachypnea. However, there is controversy regarding the limits of action of gabapentin or its analogs on calcium channels in specific anatomical regions or medical conditions [21].

4.2.3. Synthetic Facial Pheromones

Scientific evidence published to date suggests that the efficacy of SFP is sufficient to counteract behavioral issues such as scratching in cats [28,89,90]; however, a large number of studies discuss its efficacy in potential stimuli [7,29]. Among the present findings, the SFP group exhibited reduced statistical differences compared to the GABA and CBD groups; it behaved similarly in RR during the interaction periods, although the results suggest an attenuating effect on physiological alterations in response to fear. This is in agreement with studies supporting the reduction in stress responses due to the effect of SFP

in routine procedures such as transport, veterinary consultation [90], clinical handling [91], and agonistic interactions between conspecifics [92]. However, the evaluation of changes in physiological parameters due to SFP is scarce, as the focus is more on behavioral adjustments than negative emotional responses such as fear.

Neurophysiological and pharmacological foundations support the modulatory function of the synthetic portion (F3) of the facial pheromones' synthetic portion (F3) [93]. These molecules enter the body through the nasopalatine channel to the vomeronasal organ and, subsequently, the accessory olfactory bulb [29,93,94].

4.2.4. Limitations and Recommendations for Further Studies

The interaction of synthetic molecules such as CBD, GABA, and SFP modifies cellular dynamics, attenuating negative emotional states, and induces neurological adjustments. The use of these substances might alter some parameters. For example, gabapentin significantly alters the gait and body posture as a result of generalized muscle relaxation and neuronal desensitization, which might lead to inaccurate diagnoses [95]. Likewise, some studies report a high frequency of side effects such as vomiting, ataxia, and tremors after gabapentin administration, which is objectionable for owners [47,88]. These side effects were not observed in the present study.

Likewise, the pharmacological interaction of CBD, GABA, and SFP with in-clinic treatment needs further evaluation; thus, it is recommended to acknowledge the possible interactions and the recommended time to avoid adverse pharmacological effects.

In the present study, only physiological parameters were evaluated, not including behavioral manifestations, as no behavioral evaluation was performed. However, several studies have shown significant behavioral differences under the influence of CBD [82,96], GABA [73,97], and SFP [28,91,98]. Therefore, these results reflect the need for a broad approach to assessing animal emotions, considering physiological indicators, blood analytes, and behavioral patterns. Although FC, FR, and T_{REC}were analyzed at the end of each experimental phase, the animals' management was performed by unknown evaluators, which might be an additional stressor.

5. Conclusions

According to the values observed in each of the study groups and during the experimental stages, the findings suggest that the application of pharmacological models such as CBD, GABA, and SFP mitigate microvascular thermal alterations and cardiopulmonary modifications in fearful cats, with CBD and GABA being the models with the most satisfactory results. Therefore, their administration is recommended as support during routine procedures such as transport, veterinary consultation, and social interactions.

On the other hand, the natural physiological changes in response to fear included a significant reduction in both superficial and rectal temperature, and an increase in cardiopulmonary parameters.

Additionally, during the assessment and recognition of fear, it is recommended to employ diagnostic tools such as IRT, as the present results exhibited strong positive correlations between the physiological parameters HR, RR, and rectal temperature and the superficial temperature of the thermal windows evaluated.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: https://www.mdpi.com/article/10.3390/vetsci12060523/s1, Supplementary Table S1: Correlation matrix for CONTROL group (treated with placebo); Supplementary Table S2: Correlation matrix for CBD group (treated with cannabidiol); Supplementary Table S3: Correlation matrix for GABA group (treated with gabapentin); Supplementary Table S4: Correlation matrix for SFP group (treated with synthetic facial pheromones).

Author Contributions: F.T.-B., J.M.-B., I.H.-A., A.O.-H., A.D.-O., B.R.-S., C.G.-L., D.V.-P. and D.M.-R. contributed to the conceptualization, writing, reading, and approval of the final manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was carried out in strict adherence to Mexico's Official Standard NOM-062-ZOO-1999, which specifies the technical requirements for the humane care, management, and ethical treatment of animals involved in ethological research. This project was officially approved by the Academic Committee of the Master's Program in Agricultural Sciences at the Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), under registration number CAMCA.126.23 on 11 June 2023. The research also complied with the ARRIVE guidelines, ensuring adherence to the highest ethical principles in animal experimentation [50]. All procedures were designed to prevent harm, injury, or unnecessary discomfort to the animals, promoting their welfare throughout the study.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from the owners of all the animals, who also authorized and oversaw the gentle treatment of the animals monitored in the study.

Data Availability Statement: Data are contained within the article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Tortora, G.; Derrickson, B. *Principios de Anatomía y Fisiologia*, 13th ed.; Editorial Médica Panamericana S.A.: Madrid, Spain, 2013.
2. Driscoll, C.A.; Macdonald, D.W.; O'Brien, S.J. From Wild Animals to Domestic Pets, an Evolutionary View of Domestication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 9971–9978. [CrossRef] [PubMed]
3. Yarto-Jaramillo, E.; Rivero, J.; Çitaku, I. Exotic Animal Practice in Mexico, Central, and South America. *Vet. Clin. N. Am. Exot. Anim. Pract.* **2024**, *27*, 585–592. [CrossRef] [PubMed]
4. Riemer, S.; Heritier, C.; Windschnurer, I.; Pratsch, L.; Arhant, C.; Affenzeller, N. A Review on Mitigating Fear and Aggression in Dogs and Cats in a Veterinary Setting. *Animals* **2021**, *11*, 158. [CrossRef] [PubMed]
5. Ramos, D.; Reche-Junior, A.; Hirai, Y.; Mills, D.S. Feline Behaviour Problems in Brazil: A Review of 155 Referral Cases. *Vet. Rec.* **2020**, *186*, e9. [CrossRef]
6. Furgala, N.M.; Moody, C.M.; Flint, H.E.; Gowland, S.; Niel, L. Veterinary Background Noise Elicits Fear Responses in Cats While Freely Moving in a Confined Space and during an Examination. *Behav. Processes* **2022**, *201*, 104712. [CrossRef]
7. Shu, H.; Gu, X. Effect of a Synthetic Feline Facial Pheromone Product on Stress during Transport in Domestic Cats: A Randomised Controlled Pilot Study. *J. Feline Med. Surg.* **2022**, *24*, 691–699. [CrossRef]
8. Pol, F.; Kling-Eveillard, F.; Champigneulle, F.; Fresnay, E.; Ducrocq, M.; Courboulay, V. Human–Animal Relationship Influences Husbandry Practices, Animal Welfare and Productivity in Pig Farming. *Animal* **2021**, *15*, 100103. [CrossRef]
9. Shin, L.M.; Liberzon, I. The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology* **2010**, *35*, 169–191. [CrossRef]
10. Terburg, D.; Scheggia, D.; Triana del Rio, R.; Klumpers, F.; Ciobanu, A.C.; Morgan, B.; Montoya, E.R.; Bos, P.A.; Giobellina, G.; van den Burg, E.H.; et al. The Basolateral Amygdala Is Essential for Rapid Escape: A Human and Rodent Study. *Cell* **2018**, *175*, 723–735.e16. [CrossRef]
11. Caeiro, C.C.; Burrows, A.M.; Waller, B.M. Development and aplication of CatFACS: Are human cat adopters influenced by cat facial expresions? *Appl. Anim. Behav. Sci.* **2017**, *189*, 66–78. [CrossRef]
12. Powell, L.; Watson, B.; Serpell, J. Understanding Feline Feelings: An Investigation of Cat Owners' Perceptions of Problematic Cat Behaviors. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **2023**, *266*, 106025. [CrossRef]
13. Di Salvo, A.; Conti, M.B.; della Rocca, G. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Cannabidiol in Dogs: An Update of Current Knowledge. *Front. Vet. Sci.* **2023**, *10*, 1204526. [CrossRef] [PubMed]
14. Weller, J.E.; Flint, H.E.; Hunt, A.B.G.; Ellerby, Z.; King, T. Investigating the Effect a Single Dose of Cannabidiol Has on Measures of Stress in Cats When Being Transported in a Carrier and Meeting a Novel Person in an Unfamiliar Environment. *Front. Vet. Sci.* **2024**, *11*, 1476296. [CrossRef]
15. Britch, S.C.; Babalonis, S.; Walsh, S.L. Cannabidiol: Pharmacology and Therapeutic Targets. *Psychopharmacology* **2021**, *238*, 9. [CrossRef]
16. Alvarenga, I.C.; Panickar, K.S.; Hess, H.; Mcgrath, S. Scientific Validation of Cannabidiol for Management of Dog and Cat Diseases. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* **2023**, *11*, 227–246. [CrossRef]

17. Aguiar, D.C.; Almeida-Santos, A.F.; Moreira, F.A.; Guimarães, F.S. Involvement of TRPV1 Channels in the Periaqueductal Grey on the Modulation of Innate Fear Responses. *Acta Neuropsychiatr.* **2015**, *27*, 97–105. [CrossRef]
18. Gomes, F.V.; Reis, D.G.; Alves, F.H.F.; Corrêa, F.M.A.; Guimarães, F.S.; Resstel, L.B.M. Cannabidiol Injected into the Bed Nucleus of the Stria Terminalis Reduces the Expression of Contextual Fear Conditioning via 5-HT1A Receptors. *J. Psychopharmacol.* **2012**, *26*, 104–113. [CrossRef]
19. Li, H.; Liu, Y.; Tian, D.; Tian, L.; Ju, X.; Qi, L.; Wang, Y.; Liang, C. Overview of Cannabidiol (CBD) and Its Analogues: Structures, Biological Activities, and Neuroprotective Mechanisms in Epilepsy and Alzheimer's Disease. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *192*, 112163. [CrossRef]
20. Russo, M.; Graham, B.; Santarelli, D.M. Gabapentin—Friend or Foe? *Pain Pract.* **2023**, *23*, 63–69. [CrossRef]
21. Davies, A.; Hendrich, J.; Van Minh, A.T.; Wratten, J.; Douglas, L.; Dolphin, A.C. Functional Biology of the Alpha(2)Delta Subunits of Voltage-Gated Calcium Channels. *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, *28*, 220–228. [CrossRef]
22. Sarantopoulos, C.; McCallum, B.; Kwok, W.M.; Hogan, Q. Gabapentin Decreases Membrane Calcium Currents in Injured as Well as in Control Mammalian Primary Afferent Neurons. *Reg. Anesth. Pain Med.* **2002**, *27*, 47–57. [CrossRef] [PubMed]
23. Conway, R.E.; Burton, M.; Mama, K.; Rao, S.; Kendall, L.V.; Desmarchelier, M.; Sadar, M.J. Behavioral and Physiologic Effects of a Single Dose of Oral Gabapentin in Rabbits (*Oryctolagus Cuniculus*). *Top. Companion Anim. Med.* **2023**, *53–54*, 100779. [CrossRef] [PubMed]
24. van Haaften, K.A.; Eichstadt Forsythe, L.R.; Stelow, E.A.; Bain, M.J. Effects of a Single Preappointment Dose of Gabapentin on Signs of Stress in Cats during Transportation and Veterinary Examination. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2017**, *251*, 1175–1181. [CrossRef] [PubMed]
25. Di Cesare, F.; Negro, V.; Ravasio, G.; Villa, R.; Draghi, S.; Cagnardi, P. Gabapentin: Clinical Use and Pharmacokinetics in Dogs, Cats, and Horses. *Animals* **2023**, *13*, 2045. [CrossRef]
26. Pankratz, K.E.; Ferris, K.K.; Griffith, E.H.; Sherman, B.L. Use of Single-Dose Oral Gabapentin to Attenuate Fear Responses in Cage-Trap Confined Community Cats: A Double-Blind, Placebo-Controlled Field Trial. *J. Feline Med. Surg.* **2018**, *20*, 535–543. [CrossRef]
27. Nuñez, C.R.; Ortega, A.F.; Cardenas, R.H.; Contreras, L.M.; Climaco, L.R.; Dyurich, M.M.; St, A.B.; Ct, R.A. Evaluation of the Effect of Feliway on Parameters of Parasympathetic Activity in Cats. *Int. J. Curr. Adv. Res.* **2020**, *9*, 7–10.
28. Pereira, J.S.; Demirbas, Y.S.; Meppiel, L.; Endersby, S.; da Graça Pereira, G.; De Jaeger, X. Efficacy of the Feliway® Classic Diffuser in Reducing Undesirable Scratching in Cats: A Randomised, Triple-Blind, Placebo-Controlled Study. *PLoS ONE* **2023**, *18*, e0292188. [CrossRef]
29. Crump, E.; Dvm, B. Effectiveness of F3 Feline Facial Pheromone Analogue for Acute Stress Reduction within Clinical Veterinary Practice. *Vet. Evid.* **2023**, *8*, 669. [CrossRef]
30. Rodan, I. Understanding Feline Behavior and Application for Appropriate Handling and Management. *Top. Companion Anim. Med.* **2010**, *25*, 178–188. [CrossRef]
31. Nicholson, S.L.; O'Carroll, R.Á. Development of an Ethogram/Guide for Identifying Feline Emotions: A New Approach to Feline Interactions and Welfare Assessment in Practice. *Ir. Vet. J.* **2021**, *74*, 8. [CrossRef]
32. Scott, L.; Florkiewicz, B.N. Feline Faces: Unraveling the Social Function of Domestic Cat Facial Signals. *Behav. Processes* **2023**, *213*, 104959. [CrossRef] [PubMed]
33. Cannas, S.; Palestrini, C.; Canali, E.; Cozzi, B.; Ferri, N.; Heinzl, E.; Minero, M.; Chincarini, M.; Vignola, G.; Dalla Costa, E. Thermography as a Non-Invasive Measure of Stress and Fear of Humans in Sheep. *Animals* **2018**, *8*, 146. [CrossRef] [PubMed]
34. Kuraoka, K.; Nakamura, K. Facial Temperature and Pupil Size as Indicators of Internal State in Primates. *Neurosci. Res.* **2022**, *175*, 25–37. [CrossRef]
35. Szenczi, P.; Jim, A.; Urrutia, A.; Hudson, R. Non-Invasive, Real-Time Stress Measurement: Vocalization Compared with Thermal Imaging in Kittens of the Domestic Cat in Response to Social Separation. *Behav. Process.* **2023**, *213*, 104955. [CrossRef]
36. Foster, S.; Ijichi, C. The Association between Infrared Thermal Imagery of Core Eye Temperature, Personality, Age and Housing in Cats. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **2017**, *189*, 79–84. [CrossRef]
37. Urrutia, A.; Bánszegi, O.; Szenczi, P.; Hudson, R. Scaredy-Cat: Assessment of Individual Differences in Response to an Acute Everyday Stressor across Development in the Domestic Cat. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **2022**, *256*, 105771. [CrossRef]
38. Vianna, D.M.L.; Carrive, P. Changes in Cutaneous and Body Temperature during and after Conditioned Fear to Context in the Rat. *Eur. J. Neurosci.* **2005**, *21*, 2505–2512. [CrossRef]
39. Mota-Rojas, D.; Lezama-García, K.; Domínguez-Oliva, A.; Olmos-Hernández, A.; Verduzco-Mendoza, A.; Casas-Alvarado, A.; Torres-Bernal, F.; Martínez-Burnes, J. Neurobiology of Emotions in Animal Relationships: Facial Expressions and Their Biological Functions in Mammals. *J. Anim. Behav. Biometeorol.* **2023**, *11*, e2023ss01. [CrossRef]

40. Gómez-Prado, J.; Pereira, A.M.F.; Wang, D.; Villanueva-García, D.; Domínguez-Oliva, A.; Mora-Medina, P.; Hernández-Avalos, I.; Martínez-Burnes, J.; Casas-Alvarado, A.; Olmos-Hernández, A.; et al. Thermoregulation Mechanisms and Perspectives for Validating Thermal Windows in Pigs with Hypothermia and Hyperthermia: An Overview. *Front. Vet. Sci.* **2022**, *9*, 1023294. [CrossRef]
41. Reyes-Sotelo, B.; Mota-Rojas, D.; Martínez-Burnes, J.; Olmos-Hernández, A.; Hernández-Ávalos, I.; José, N.; Casas-Alvarado, A.; Gómez, J.; Mora-Medina, P. Thermal Homeostasis in the Newborn Puppy: Behavioral and Physiological Responses. *J. Anim. Behav. Biometeorol.* **2021**, *9*, e2112. [CrossRef]
42. Giannetto, C.; Di Pietro, S.; Falcone, A.; Pennisi, M.; Giudice, E.; Piccione, G.; Acri, G. Thermographic Ocular Temperature Correlated with Rectal Temperature in Cats. *J. Therm. Biol.* **2021**, *102*, 103104. [CrossRef] [PubMed]
43. Festing, M.F.W. Reduction of Animal Use: Experimental Design and Quality of Experiments. *Lab. Anim.* **1994**, *28*, 212–221. [CrossRef] [PubMed]
44. Faul, F.; Edgar, E.; Albert-Georg, L.; Axel, B. G*Power 3: A Flexible Statistical Power Analysis Program for the Social, Behavioral, and Biomedical Sciences. *Behav. Res. Methods* **2007**, *39*, 175–191. [CrossRef]
45. Rozental, A.J.; Gustafson, D.L.; Kusick, B.R.; Bartner, L.R.; Cruz, S.C.; McGrath, S. Pharmacokinetics of Escalating Single-Dose Administration of Cannabidiol to Cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2022**, *46*, 25–35. [CrossRef]
46. Masataka, N. Is Cannabidiol (CBD) Effective to Ease Separation Anxiety? *Heliyon* **2024**, *10*, e25851. [CrossRef]
47. Derek, A.; Papich, M.G.; Baynes, R.; Stafford, E.; Lascelles, B.D.X. The Pharmacokinetics of Gabapentin in Cats. *J. Vet. Intern. Med.* **2018**, *32*, 1996–2002. [CrossRef]
48. Siao, K.T.; Pypendop, B.H.; Ilkiw, J.E. Pharmacokinetics of Gabapentin in Cats. *Am. J. Vet. Res.* **2010**, *71*, 817–821. [CrossRef]
49. Prior, M.R.; Mills, D.S. Cats vs. Dogs: The Efficacy of Feliway FriendsTM and AdaptilTM Products in Multispecies Homes. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, 399. [CrossRef]
50. Kilkenny, C.; Browne, W.J.; Cuthill, I.C.; Emerson, M.; Altman, D.G. Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *J. Pharmacol. Pharmacother.* **2010**, *1*, 94–99. [CrossRef]
51. Riggio, G.; Borrelli, C.; Piotti, P.; Grondona, A.; Gazzano, A.; Di Iacovo, F.P.; Fatjó, J.; Bowen, J.E.; Mota-Rojas, D.; Pirrone, F.; et al. Cat–Owner Relationship and Cat Behaviour: Effects of the COVID-19 Confinement and Implications for Feline Management. *Vet. Sci.* **2022**, *9*, 369. [CrossRef]
52. Bertoni, V.; Regaiolli, B.; Cozzi, A.; Vaglio, S.; Spiezio, C. Can an Enrichment Programme with Novel Manipulative and Scent Stimuli Change the Behaviour of Zoo-Housed European Wildcats? A Case Study. *Animals* **2023**, *13*, 1762. [CrossRef] [PubMed]
53. Croney, C.; Udell, M.; Delgado, M.; Ekenstedt, K.; Shoveller, A.K. CATastrophic Myths Part 1: Common Misconceptions about the Social Behavior of Domestic Cats and Implications for Their Health, Welfare, and Management. *Vet. J.* **2023**, *300–302*, 106028. [CrossRef] [PubMed]
54. Anderson, D.J.; Adolphs, R. A Framework for Studying Emotions across Species. *Cell* **2014**, *157*, 187–200. [CrossRef]
55. Ermatinger, F.A.; Brügger, R.K.; Burkart El, J.M. Uso de Termografía Infrarroja Para Investigar Las Emociones En Titíes Comunes—ScienceDirect. *Physiol. Behav.* **2019**, *211*, 112672. [CrossRef]
56. Bennett, V.; Gourkow, N.; Mills, D. Facial Correlates of Emotional Behaviour in the Domestic Cat (*Felis Catus*). *Behav. Process* **2017**, *141*, 342–350. [CrossRef]
57. Daldrup, T.; Remmes, J.; Lesting, J.; Gaburro, S.; Fendt, M.; Meuth, P.; Kloke, V.; Pape, H.C.; Seidenbecher, T. Expression of Freezing and Fear-Potentiated Startle during Sustained Fear in Mice. *Genes Brain Behav.* **2015**, *14*, 281–291. [CrossRef]
58. Chalak, L.F.; Sánchez, P.J.; Adams-Huet, B.; Laptook, A.R.; Heyne, R.J.; Rosenfeld, C.R. Biomarkers for Severity of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Outcomes in Newborns Receiving Hypothermia Therapy. *J. Pediatr.* **2014**, *164*, 468–474.e1. [CrossRef]
59. Adams, D.B.; Baccelli, G.; Mancia, G.; Zanchetti, A. Cardiovascular Changes during Preparation for Fighting Behaviour in the Cat. *Nature* **1968**, *220*, 1239–1240. [CrossRef]
60. Learn, A. Reducing Fear, Anxiety, and Stress in Veterinary Clinics. *Feline Behav. Welf.* **2025**, *11*, 139–160. [CrossRef]
61. Ehrlich, I.; Humeau, Y.; Grenier, F.; Ciocchi, S.; Herry, C.; Lüthi, A. Amygdala Inhibitory Circuits and the Control of Fear Memory. *Neuron* **2009**, *62*, 757–771. [CrossRef]
62. Paré, D.; Collins, D.R. Neuronal Correlates of Fear in the Lateral Amygdala: Multiple Extracellular Recordings in Conscious Cats. *J. Neurosci.* **2000**, *20*, 2701–2710. [CrossRef] [PubMed]
63. Roelofs, K.; Dayan, P. Freezing Revisited: Coordinated Autonomic and Central Optimization of Threat Coping. *Nat. Rev. Neurosci.* **2022**, *23*, 568–580. [CrossRef] [PubMed]
64. Gregg, T.R.; Siegel, A. Brain Structures and Neurotansmitters Regulating Aggression in Cats: Implications for Human Aggression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2001**, *25*, 91–140. [CrossRef]
65. Watson, T.C.; Cerminara, N.L.; Lumb, B.M.; Apps, R. Neural Correlates of Fear in the Periaqueductal Gray. *J. Neurosci.* **2016**, *36*, 12707–12719. [CrossRef]

66. Casas-Alvarado, A.; Martínez-Burnes, J.; Mora-Medina, P.; Hernández-Avalos, I.; Domínguez-Oliva, A.; Lezama-García, K.; Gómez-Prado, J.; Mota-Rojas, D. Thermal and Circulatory Changes in Diverse Body Regions in Dogs and Cats Evaluated by Infrared Thermography. *Animals* **2022**, *12*, 789. [CrossRef]
67. Abercrombie, E.D.; Jacobs, B.L. Single-Unit Response of Noradrenergic Neurons in the Locus Coeruleus of Freely Moving Cats. I. Acutely Presented Stressful and Nonstressful Stimuli. *J. Neurosci.* **1987**, *7*, 2837. [CrossRef]
68. Choi, E.A.; Leman, S.; Vianna, D.M.L.; Waite, P.M.E.; Carrive, P. Expression of Cardiovascular and Behavioural Components of Conditioned Fear to Context in T4 Spinally Transected Rats. *Auton. Neurosci.* **2005**, *120*, 26–34. [CrossRef]
69. Levine, E.S.; Joseph Litto, W.; Jacobs, B.L. Activity of Cat Locus Coeruleus Noradrenergic Neurons during the Defense Reaction. *Brain Res.* **1990**, *531*, 189–195. [CrossRef]
70. Ruffolo, R.R. Distribution and Function of Peripheral α-Adrenoceptors in the Cardiovascular System. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *22*, 827–833. [CrossRef]
71. Koss, M.C. Characterization of Adrenoceptor Subtypes in Cat Cutaneous Vasculature. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1990**, *254*, 221–227. [CrossRef]
72. Liu, Y.; Rodenkirch, C.; Moskowitz, N.; Schriver, B.; Wang, Q. Dynamic Lateralization of Pupil Dilation Evoked by Locus Coeruleus Activation Results from Sympathetic, Not Parasympathetic, Contributions. *Cell Rep.* **2017**, *20*, 3099–3112. [CrossRef] [PubMed]
73. Erickson, A.; Harbin, K.; Macpherson, J.; Rundle, K.; Overall, K.L. A Review of Pre-Appointment Medications to Reduce Fear and Anxiety in Dogs and Cats at Veterinary Visits. *Can. Vet. J.* **2021**, *62*, 952. [PubMed]
74. Gamble, L.-J.; Boesch, J.M.; Frye, C.W.; Schwark, W.S.; Mann, S.; Wolfe, L.; Brown, H.; Berthelsen, E.S.; Wakshlag, J.J. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Front. Vet. Sci.* **2018**, *5*, 165. [CrossRef]
75. Tucker, L.E.; Sanchez, A.; Valverde, A.; Blois, S.; Monteith, G.; Longworth, P.; Downie, A.; Gu, Y.; Johnson, R. Evaluation of the Sedative Properties of Oral Trazodone, Gabapentin or Their Combination in Healthy Cats. *J. Feline Med. Surg.* **2024**, *26*, 1098612X241281481. [CrossRef]
76. Strzelczuk, M.; Romaniuk, A. Fear Induced by the Blockade of GABAA-Ergic Transmission in the Hypothalamus of the Cat: Behavioral and Neurochemical Study. *Behav. Brain Res.* **1995**, *72*, 63–71. [CrossRef]
77. Gaudin-Chazal, G.; Daszuta, A.; Faudon, M.; Ternaux, J.P. 5-HT Concentration in Cat's Brain. *Brain Res.* **1979**, *160*, 281–293. [CrossRef]
78. Meissner, H.; Cascella, M. *Cannabidiol (CBD)*; StatPearls: Treasure Island, FL, USA, 2023.
79. Assareh, N.; Gururajan, A.; Zhou, C.; Luo, J.L.; Kevin, R.C.; Arnold, J.C. Cannabidiol Disrupts Conditioned Fear Expression and Cannabidiolic Acid Reduces Trauma-Induced Anxiety-Related Behaviour in Mice. *Behav. Pharmacol.* **2020**, *31*, 591–596. [CrossRef]
80. Blessing, E.M.; Steenkamp, M.M.; Manzanares, J.; Marmar, C.R. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics* **2015**, *12*, 825–836. [CrossRef]
81. Morris, E.M.; Kitts-Morgan, S.E.; Spangler, D.M.; McLeod, K.R.; Costa, J.H.C.; Harmon, D.L. The Impact of Feeding Cannabidiol (CBD) Containing Treats on Canine Response to a Noise-Induced Fear Response Test. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *7*, 569565. [CrossRef]
82. Draeger, A.L.; Thomas, E.P.; Jones, K.A.; Davis, A.J.; Porr, C.A.S. The Effects of Pelleted Cannabidiol Supplementation on Heart Rate and Reaction Scores in Horses. *J. Vet. Behav.* **2021**, *46*, 97–100. [CrossRef]
83. Saito, S.; Shingai, R. Evolution of ThermoTRP Ion Channel Homologs in Vertebrates. *Physiol. Genom.* **2006**, *27*, 219–230. [CrossRef] [PubMed]
84. Versteg, N.; Dias, T.P.; de Freitas, V.R.; das Neves, V.B.; Gomes, M.R.; Meinerz, A.R.M.; Jorge, S.; Rondelli, M.C.H.; Cleff, M.B. A Comparative Study between Integrative Practices and Preappointement Gabapentin on Serum Cortisol in Cats. *Vet. Res. Commun.* **2024**, *48*, 3469–3474. [CrossRef] [PubMed]
85. Gurney, M.; Gower, L. Randomised Clinical Trial Evaluating the Effect of a Single Preappointment Dose of Gabapentin on Signs of Stress in Hyperthyroid Cats. *J. Feline Med. Surg.* **2022**, *24*, e85–e89. [CrossRef]
86. Maren, S. Neurobiology of Pavlovian Fear Conditioning. *Annu. Rev. Neurosci.* **2001**, *24*, 897–931. [CrossRef]
87. Morrison, S.F.; Nakamura, K. Central Mechanisms for Thermoregulation. *Annu. Rev. Physiol.* **2019**, *81*, 285–308. [CrossRef]
88. Papageorgiou, V.; Ververidis, C.; Mylonakis, M.E.; Savvas, I.; Kazakos, G. Orally Administered Gabapentin and Alprazolam Induce Comparable Levels of Anxiolysis and Sedation in Cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2024**, *262*, 904–908. [CrossRef]
89. McPeake, K.; Sparkes, A.; Billy, C.; Endersby, S.; Collin, J.F.; De Jaeger, X. Development of a Cat Behaviour Issues Assessment Scale (CABIAS) Assessing Problem Behaviours in Cats. *Animals* **2023**, *13*, 2992. [CrossRef]
90. Pereira, J.S.; Fragoso, S.; Beck, A.; Lavigne, S.; Varejão, A.S.; da Graça Pereira, G. Improving the Feline Veterinary Consultation: The Usefulness of Feliway Spray in Reducing Cats' Stress. *J. Feline Med. Surg.* **2016**, *18*, 959–964. [CrossRef]
91. Kronen, P.W.; Ludders, J.W.; Erb, H.N.; Moon, P.F.; Gleed, R.D.; Koski, S. A Synthetic Fraction of Feline Facial Pheromones Calms but Does Not Reduce Struggling in Cats before Venous Catheterization. *Vet. Anaesth. Analg.* **2006**, *33*, 258–265. [CrossRef]

92. DePorter, T.L.; Bledsoe, D.L.; Beck, A.; Ollivier, E. Evaluation of the Efficacy of an Appeasing Pheromone Diffuser Product vs Placebo for Management of Feline Aggression in Multi-Cat Households: A Pilot Study. *J. Feline Med. Surg.* **2019**, *21*, 293–305. [CrossRef]
93. Pageat, P.; Gaultier, E. Current Research in Canine and Feline Pheromones. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* **2003**, *33*, 187–211. [CrossRef] [PubMed]
94. Wei, D.; Talwar, V.; Lin, D. Neural Circuits of Social Behaviors: Innate yet Flexible. *Neuron* **2021**, *109*, 1600–1620. [CrossRef] [PubMed]
95. de Azevedo, A.F.; Veronezi, T.M.; Zardo, I.L.; Ferronatto, J.V.B.; Franck, K.R.; Spiering, A.G.; Nunes, L.N.; da Costa, F.V.A. Does Preappointment Gabapentin Affect Neurological Examination Findings? A Prospective, Randomized and Blinded Study in Healthy Cats. *J. Feline Med. Surg.* **2023**, *25*, 1098612X221149384. [CrossRef]
96. Masataka, N. Possible Effects of Cannabidiol (CBD) Administration on the Vocal Activity of Healthy Domestic Dogs upon Their Temporary Separation from Caregivers. *Heliyon* **2024**, *10*, e25548. [CrossRef]
97. Ruviaro Tuleski, G.L.; Silveira, M.F.; Bastos, R.F.; Pscheidt, M.J.G.R.; Prieto, W.d.S.; Sousa, M.G. Behavioral and Cardiovascular Effects of a Single Dose of Gabapentin or Melatonin in Cats: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Feline Med. Surg.* **2022**, *24*, e524–e534. [CrossRef]
98. Frank, D.; Beauchamp, G.; Palestrini, C. Systematic Review of the Use of Pheromones for Treatment of Undesirable Behavior in Cats and Dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2010**, *236*, 1308–1316. [CrossRef]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

9.2 CAPÍTULO V

Resultados de la fase III: CatFACS y CFS como métodos de reconocimiento del miedo aplicando tres modelos farmacológicos: cannabidiol, gabapentina y feromonas faciales sintéticas.

Artículo experimental titulado:

Sistema de codificación facial en gatos (CatFACS) y Cat Fear Scale como métodos de reconocimiento del miedo aplicando tres modelos farmacológicos: Cannabidiol, Gabapentina y feromonas faciales sintéticas

En proceso de revisión, enviado a revista Frontiers in Veterinary Science, misma que se encuentra indexada en JCR con un factor de impacto de 2.9.

Torres-Bernal F, Martínez-Burnes J, Hernández-Avalos I, Olmos-Hernández A, Domínguez-Oliva A, Reyes-Sotelo B, González-López C, Villanueva-Pereyra D, Mota-Rojas D. Facial Action Coding System in cats (CatFACS) and Cat Fear Scale as methods for fear recognition applying three pharmacological models: Cannabidiol, Gabapentin, and Synthetic facial pheromones. Front Vet Sci. 2023, en proceso de revision.

Facial Action Coding System in cats (CatFACS) and Cat Fear Scale as methods for fear recognition applying three pharmacological models: Cannabidiol, Gabapentin, and Synthetic facial pheromones

First Author[1], Second Author[2*], Third Author[1,2]

[1]Laboratory X, Institute X, Department X, Organization X, City X, State XX (only USA, Canada and Australia), Country

[2]Laboratory X, Institute X, Department X, Organization X, City X, State XX (only USA, Canada and Australia), Country

*** Correspondence:**
Corresponding Author
email@uni.edu

Keywords: Fear, CatFACS, Behaviour, Cats, Cannabidiol, Gabapentin, Pheromones.

Abstract

El objetivo del presente estudio es evaluar los cambios en la frecuencia e intensidad de las expresiones faciales (FAU, Facial Action Units); así como, la frecuencia cardíaca [heart rate], respiratoria [respiratory rate] y temperatura rectal [rectal temperatura] por efecto de la dosificación única de cannabidiol, gabapentina [gabapentin] y feromonas faciales sintéticas [synthetic facial pheromones] en un modelo de miedo que consiste en la interacción perro-gato negativa [negative dog–cat interaction model]. Se incluyeron 80 gatos domésticos de sexo indistinto agrupados aleatoriamente según el tratamiento: Placebo (saline solution, 2ml/gato oral), CBD (Cannabidiol, 2mg/kg oral), GAPN (Gabapentin, 100mg/gato oral) y PHER (Synthetic Facial Pheromones, 2 sprays/carrier). Los 80 gatos fueron sometidos a seis fases experimentales: T_{B-}, $T_{2\ cat\text{-}dog}$, $T_{3\ rest}$, T_{B+}, $T_{5\ cat\text{-}dog}$, $T_{6\ rest}$. El suministro del tratamiento se ejecutó al final de $T_{3\ rest}$; y el periodo entre el suministro y la T_{B+} representa el periodo de espera para efecto del fármaco. Los hallazgos exhibieron diferencias estadísticas en al menos 27 de 48 FAU; así como, en la intensidad de la expresiones y parámetros cardíorespiratorios entre los tiempos y grupos experimentales; particularmente, los grupos CBD, GAPN y PHER mostraron diferencias durante el $T_{5\ cat\text{-}dog}$, al comparar contra el grupo Placebo y $T_{2\ cat\text{-}dog}$. En conclusión, los resultados sugieren un efecto farmacológico atenuante [pharmacological effect attenuating] de la frecuencia e intensidad de las expresiones faciales en respuesta al miedo en gatos. Así como una fuerte correlación positiva entre las variables conductuales y fisiológicas aquí valoradas.

1 Introduction

En las especies sociales, como gato doméstico (*Felis catus)*, el reconocimiento emocional desempeña un rol fundamental, ya que las emociones regulan las interacciones sociales y optimizan el afrontamiento con el medio (1).

Entre las emociones básicas expresadas por los mamíferos se incluyen aquellas que son negativas, tal es el caso del miedo [fear], el cual representa un estado afectivo intenso [intense affective state] de

supervivencia que, al igual que las emociones restantes, desencadena una serie de reacciones fisiológicas [Physiological responses], conductuales e incluso cognitivas que buscan afrontar exitosamente los estímulos aversivos e inminentes [Threatening stimuli]. Por lo que, tiene el potencial de repercutir en el grado de bienestar y salud de los individuos. En el gato doméstico, actividades rutinarias como el transporte [Transport], la consulta veterinaria [Veterinary consultation], la integración de congéneres a un entorno hogareño o a una colonia [the introduction of new members into their social group], son percibidas como ambientes poco controlados y hostiles [Poorly controlled and threatening environments] ocasionando la mecanización del miedo [Automated fear responses]. Además de que pueden representar experiencias inaceptables o desagradables para el propietario y riesgos potenciales de lesiones al personal médico [Healthcare worker injuries] debido a la manifestación de estados agresivos u ofensivos [Aggressive/offensive behavioral states]. No obstante, el reconocimiento del miedo en gatos continúa siendo un reto por la diversidad anatómica de la especie, así como por ciertas particularidades relacionadas con el repertorio conductual de estos (5).

Diversos estudios evidencian la asociación entre las emociones de los animales y múltiples métodos que permiten evaluarlas, como las expresiones faciales[Facial expressions] (6–9). Estas últimas representan una alternativa de comunicación no vocal [non-verbal language] en los animales que ha adquirido mejoras a través de la evolución. (8,10). La identificación de los movimientos sincronizados en los músculos faciales [facial or mimetic muscles] es una herramienta evaluable que se asocia con las emociones internas [emotional states]. Hasta ahora, existen sistemas de codificación precisos [standardized coding system] que reúnen cada una de las acciones faciales [Facial Action] por especie como en el gato doméstico (CatFACS). Ciertas peculiaridades de la especie del gato domestico como la autonomía y funcionalidad de las vibrisas [Whiskers]; además de la amplia extensión de movimientos en las orejas promueven un incremento de las unidades de acción detectadas durante la sistematización de los códigos (6,11). Por lo que, dicho nivel de especificidad enriquece el valor de las expresiones faciales como herramienta de valoración de estados internos [internal and external state of animals] como las emociones.

Asimismo, se han sugerido diversos productos como las feromonas faciales sintéticas [Synthetic facial pheromones], el extracto de cannabidiol [Cannabidiol extract] y la gabapentina para modificar la gestión de los estados emocionales en los animales; por lo que su uso como complementos para reducir los problemas de comportamiento[Behavioral problems] asociados con el estrés y la percepción de un ambiente estresante es cada vez más frecuente; principalmente en especies que tienden a manifestar patrones conductuales agresivos [Agonistic states] bajo estímulos negativos [imminent threat]; como lo es el caso de los gatos (12–16), incluso dentro de la consulta veterinaria (17). Este tipo de modelos farmacológicos [pharmacological model], se han utilizado como métodos para reducir el impacto de relaciones problemáticas entre especies como el gato y el perro; sin embargo, se desconoce el efecto sobre los estados emocionales negativos de los gatos.

El objetivo del presente estudio es el reconocimiento del miedo y sus formas de evaluación a través de la frecuencia e intensidad de las expresiones faciales; para establecer la importancia de los cambios conductuales en la modulación del miedo por medio de modelos farmacológicos de cannabidiol, gabapentina y feromonas faciales sintéticas; así como, nuevas pautas para el hallazgo de métodos no invasivos [non-invasive tools] que ayuden a establecer la diferenciación con otras emociones básicas del gato doméstico.

2 Material and methods

2.1 Universo de estudio y distribución de grupos

Este estudio experimental fue prospectivo-comparativo [prospective, comparative experimental study], en el que, existió un único evaluador. La fase experimental se ejecutó al interior de una clínica veterinaria especializada en pequeñas especies (Clínica King's pet) ubicada al sur de la CDMX. Se admitieron un total de 80 gatos domésticos (42 machos/38 hembras) con un promedio de edad y peso de 3.5 ± 1.2 años y 3.1 ± 1.7 kg, respectivamente. El tamaño de la muestra se estimó [Sample size calculation] con ayuda del software G*Power 3.1.9.7., para 4 grupos experimentales en seis repeticiones, con un error α de 0.05, un nivel de confianza del 95%, probabilidad de error 1-α del 0,95 y una corrección entre medidas del 0.5. Como criterio de inclusión se aceptaron únicamente gatos jóvenes maduros de 1.5 a 5 años (18). Los gatos admitidos se inspeccionaron a través de un examen físico general [underwent a comprehensive physical examination]; en el cual se valoró el peso corporal[body weight], la reactividad de nódulos linfáticos [Lymph node reactivity], el estado del pelo y piel [Coat and skin condition], la presencia de secreciones anormales [bodily secretions], las conductas expresadas, entre otros; con el fin de garantizar la ausencia de signos de enfermedad y estrés (e.g. hipertermia[hypertermia], desnutrición [hyporexia], gingivitis, agresión, alopecias [aggression, excessive grooming], entre otros), que alteren sus registros durante la fase experimental. Se excluyeron y eliminaron los sujetos que exhibieron signos de enfermedad crónica o aguda que se consideraron de riesgo y que pudieran comprometer los resultados del estudio.

2.2 Alojamiento en periodos de espera

El transporte de los sujetos hasta el lugar de estudio se realizó con apoyo de una transportadora individual con una dimensión que permitió las posturas corporales naturales [to allow for natural body postures] de los mismos. En la cual, permanecieron hasta el inicio de las fases experimentales (Un periodo máximo de 30 minutos). A su llegada, las transportadoras con gato se alojaron en una habitación completamente cerrada y ubicada a 5 metros del área experimental. La temperatura y humedad relativa al interior de las áreas de alojamiento temporal y experimentación se sostuvo en un promedio entre 18-26°C y 40-70%; respectivamente, con el apoyo de aire acondicionado; y con apego a los rangos recomendados por la NOM-062-ZOO-1999.

El sujeto catalizador (perro) [cue dog] se mantuvo resguardado y parcialmente inmovilizado en un área independiente [partially immobilized in a separate room] a las de experimentación y alojamiento de gatos. A una distancia de entre 9-15 m para prevenir el anuncio anticipado a los sujetos de estudio.

2.3 Tratamientos

Los 80 gatos se asignaron al azar [were randomly divided] con apoyo de la creación instantánea de números [the number generation function] de Microsoft Excel. Los grupos se constituyeron con un máximo de 20 gatos de sexo indistinto, categorizados por modelo farmacológico [pharmacological model]:

Placebo: La dosis administrada fue de 2 ml por gato por vía oral de solución salina estéril [sterile saline solution] (Solución SC, PISA®, México), mediante una jeringa desechable [disposable siringe] (Ambiderm®, México). Empleando las especificaciones de manejo en gatos [Cat Handling Techniques] dispuestos en la NOM-062-ZOO-1999. CBD: El Cannabidiol (SUPERFIELD ORGANIS®, México) (33.3 mg/ml), se ofreció con una jeringa estéril [sterile syringe]de 1 ml (Ambiderm®, México) por vía oral. A una dosis de 2 mg/kg, una hora previa al segundo encuentro

forzado [forced interaction], conforme a las metodologías de Britch et al. (19), Conti et al.(13), Di Salvo et al.(14) y Masataka (20). Para su aplicación se empleó la inmovilización parcial [partial immobilization], mediante la sujeción de la piel a nivel de la nuca y una presión leve con el antebrazo hasta lograr un acercamiento con el tronco del sujeto [gently holding the dorsal skin of the neck and applying light pressure with the forearm to bring the individual closer to the evaluator]. GAPN: La dosificación fue de 100 mg/gato oral de gabapentina (ALPHA CHEM®, México) (50 mg/ml), asistido de una jeringa estéril de 3 ml (Ambiderm®, México). En concordancia con las metodologías de reportes farmacológicos anteriores (15,21–23) que validan la posología, entre otros aspectos, en la especie. El tiempo de espera considerado para el efecto de gabapentina fue de dos horas.. El manejo para el suministro también fue a través de inmovilización parcial, anteriormente descrita. PHER: La pulverización [spray] de feromonas faciales sintéticas (FELIWAY®CLASSIC Spray, Francia) se aplicó sobre las esquinas de la superficie interna [corners of the inner surface of the carrier] de la transportadora individual. A una dosis máxima de 2 pulsaciones, 10 minutos previos al segundo encuentro forzado. De acuerdo a la ficha técnica del fármaco se describe de +/- 8 pulsaciones en cada aplicación; por lo que, la dosis actual seleccionada resultó del seguimiento de metodologías definidas (24,25) en investigaciones preexistentes. Su administración no requirió el manejo del gato.

2.4 Etapas de valoración

El diseño añadió un total de 6 etapas experimentales; en las cuales participaron todos los individuos de estudio (Ver figura 1). Los gatos se desalojaron del área de espera, dentro de su transportadora, para trasladarlos al área experimental [experimental room], donde permanecieron a partir de la etapa basal (T_{B-}) hasta finalizar las etapas del experimento ($T_{2\ cat\text{-}dog}$, $T_{3\ rest}$, T_{B+}, $T_{5\ cat\text{-}dog}$, $T_{6\ rest}$). Las agrupaciones se valoraron en una secuencia lógica para prevenir la interferencia farmacológica; es decir, el grupo PHER fue evaluado al final e incluso el periodo de espera entre cada individuo del mismo grupo corresponde a 30 min para garantizar la volatilización completa del fármaco [complete drug volatilization]. En el tiempo basal negativo [negative baseline stage] (T_{B-}) se aplicó la sustancia placebo y 10 minutos después se registraron las variables de estudio, a excepción del grupo PHER; en el cual, el suministro fue mediante pulverizaciones de solución salina estéril rociadas a la caja transportadora. Para el segundo tiempo los gatos experimentaron el primer encuentro perro-gato forzado [Forced dog–cat interaction] ($T_{2\ cat\text{-}dog}$), que inició inmediatamente después del registro de variables en (T_{B-}). En esta fase se registraron todas las variables simultáneamente a la interacción interespecífica. El encuentro forzado consistió en una interacción entre perro-gato, que comenzó con: A. Colocación del gato sin transportadora encima de una mesa recubierta por superficies no reflectantes [table covered by non-reflective surfaces], y situada al fondo del área experimental. El gato se mantuvo siempre parcialmente inmovilizado con apoyo de una correa reforzada y pechera de tela; ninguno de estos dos aditamentos estaba fabricado con material reflectante [reinforced leash and non-reflective fabric harness]. B. El perro con correa y arnés táctico [leash and tactical harness] ingresó al área experimental hasta situarse en una señalización de límite que indicaba 1 metro de distancia de la mesa que sostenía al gato, esto para asegurar la integridad de ambos sujetos. C. El perro interactuó con el gato un periodo máximo de 1 minuto, para posteriormente abandonar el área experimental. During the negative interaction, the dog received the order to bark. El mismo perro interactuó con los 80 gatos durante todos los tratamientos y eventos. Posterior a 10 minutos de $T_{2\ cat\text{-}dog}$ se continuó con la etapa de primer reposo [first rest stage]($T_{3\ rest}$); que consistió en la lectura de las variables tras la recuperación del encuentro. Después se administró el tratamiento asignado [the treatment assigned to the subject was administered] de acuerdo con la agrupación de cada gato. A partir del suministro del fármaco se cronometró el tiempo de espera para el efecto de cada uno [the maximum concentration time for each drug had elapsed], dependiendo de la naturaleza [drug's nature] de cada uno. Una vez transcurrido el lapso de espera se inició la etapa basal positivo [the

positive baseline stage](T_{B+}), que únicamente consistió en la toma de valores bajo el efecto farmacológico. En la quinta etapa, se repitió el encuentro perro-gato forzado [Forced dog–cat interaction]($T_{5\ cat\text{-}dog}$) y el registro simultáneo de las variables de estudio. Y, por último, se monitorizó una segunda fase de reposo [the second rest phase] ($T_{6\ rest}$) 10 minutos posterior a $T_{5\ cat\text{-}dog.}$

2.5 Variables de estudio

2.5.1 Registro y ponderación de frecuencia e intensidad de expresiones faciales

Para la valoración de la expresión facial [facial expressions], ésta se realizó con base en la metodología propuesta por Caeiro et al. (6) y Finka et al. (26). Se registraron la ausencia (0) y presentación (1) de las expresiones siguiendo el sistema de codificación facial CatFACS durante cada etapa de la experimentación, evaluando las 48 Unidades de Acción Facial [Facial Action Units](FAU) y Unidades Descriptivas [Action descriptors] (AD).

Para la intensidad de las expresiones faciales se empleó una escala adaptada a partir de la etograma facial de estados de ánimo "ofensivos y defensivos" [facial ethogram of „offensive and defensive" moods in cats] de Leyhausen (27,28), en conjunto con el sistema de codificación para gatos [Cat Facial Action Coding System] (11) y el ethogram from Cat Stress Score (CSS) developed by Kessler & Turner (29) (Ver Figura 2). El rango de intensidad evaluado fue de 0-2. Es decir, la ponderación de 0, sí estas características no están presentes; 1, si su expresión es moderada y 2, si está fuertemente presente, de acuerdo con el Feline Grimace Scale (FGS). Esto se realizó mediante la toma de video enfocando la región facial.

La grabación continua por un periodo de un minuto fue asistida por una cámara digital de alta resolución (1920 x 1080) (Canon EOS reflex®, Japón). El enfoque estaba siempre dirigido en ángulo de 90° a la región rostral del gato optimizando la lectura de modificaciones faciales durante cada etapa experimental. El operador o trípode que sostuvo la cámara mantenía una distancia mínima de 60 cm.

La información recolectada en videograbación se almacenó en formato MP4 para su análisis. El software Adobe Premiere Pro® coadyuvó con la evaluación codificada de las respuestas encontradas en cada etapa. El método de observación se desarrolló a una velocidad de 0.5x, la cual concedió la toma de 10 fotografías fijas en cada una de las seis etapas experimentales.

2.5.2 Physiological parameters

The measurement and recording of cardiopulmonary parameters (heart rate (HR) and respiratory rate (RR)), were obtained through direct auscultation. HR was assessed by positioning a Littmann® Classic stethoscope at the 4th–5th left intercostal space in a ventral direction for one minute. RR was determined by placing the stethoscope over the bronchial pulmonary field. Rectal temperature ($T°_{REC}$) was measured using a flexible-tip digital thermometer (Covetrus, DMT-4320, USA).

2.6 Descripción de procedimientos

Durante el examen físico [clinical examination] se recolectaron datos de identificación [Identification data] (nombre, edad, patrón de color, raza[name, age, coat pattern, density, and hair length]) y condición corporal (Peso) [body condition (weight)]. El área de experimentación se adecuó (posicionamiento de material antirreflejante en mesa [installing anti-reflective materials on the table],

trípodes [setting up tripods], señales de distanciamiento [distance markers], aseguramiento de posibles espacios de fuga [securing potential escape routes], entre otros) previo al acceso de los individuos. La videograbación de expresiones faciales, con apoyo de la cámara digital, fue recolectada por un único operador durante todo el experimento, buscando siempre un enfoque frontal a la región rostral gato. El gato se resguardó dentro de su trasportadora en todos los periodos de espera [resting periods and after drug administration] (Un periodo máximo de 3 horas). Una vez ingresado al área experimental, se extrajo de la transportadora con una sujeción parcial apoyada por pechera y correa [partial restraint with a harness and leash]; y se inició con la aplicación del placebo. Transcurridos 10 minutos se comienzó con el T_{B-} del gato, registrando la videograbación de toma rostral-frontal máximo 1 minuto. Durante $T_{2\ cat\text{-}dog}$ y $T_{5\ cat\text{-}dog}$ la monitorización de variables se realizó durante el minuto de encuentro forzado. En T_{B+} la recolección de datos fue al término del periodo de espera para efecto del fármaco. Y en $T_{3\ rest}$ y $T_{6\ rest}$ la videograbación comenzó 10 minutos después de $T_{2\ cat\text{-}dog}$ y $T_{5\ cat\text{-}dog}$, respectivamente. All cats included in the study were habituated to the harness and leash.

El total de los datos recolectados en el experimento se capturó en una base de datos del programa Microsoft Excel (Software Microsoft Office®, USA).

2.7 Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos capturados se efectuó en el programa GraphPad Prism 10.4.1 (California, USA). Para verificar la normalidad de los datos se empleó una prueba Shapiro-Wilk. Los estadísticos descriptivos se reportaron en parámetros de media (ẋ) y error estándar de la media (SEM). El diseño experimental es un modelo lineal mixto de tiempos repetidos (30) para determinar el efecto de los tres modelos farmacológicos (Placebo, CBD, GAPN, PHER) durante las seis etapas (T_{B-}, $T_{2\ cat\text{-}dog}$, $T_{3\ rest}$, T_{B+},$T_{5\ cat\text{-}dog}$,$T_{6\ rest}$) en la frecuencia y ponderación de CatFACS y CFS, respectivamente. La comparación múltiple de medias se ejecutó a través de una prueba de Tukey. Fijando un nivel de significancia en $P<0.05$. Las correlaciones entre FAU, CFS y modelos farmacológicos se estimó a través de los coeficientes de correlación de Spearman. Los valores con $P<0.05$ se consideraron significativos estadísticamente.

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + e_{ijk}$$

Donde los símbolos indican lo siguiente:

$\boldsymbol{Y_{ijk}}$= *Diferencia de FAU y CFS;*

$\boldsymbol{\mu}$= *Media general;*

$\boldsymbol{\alpha_i}$= *Efecto fijo (Placebo, CBD, GAPN, PHER);*

$\boldsymbol{\beta_j}$= *Evaluación de tiempos (*T_{B-}, $T_{2\ cat\text{-}dog}$, $T_{3\ rest}$, T_{B+}, $T_{5\ cat\text{-}dog}$, $T_{6\ rest}$);

$\boldsymbol{(\alpha\beta)_{ij}}$ = *Interacción entre tratamientos y tiempos*

$\boldsymbol{e_{ijkl}}$= *error.*

2.8 Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por la Comisión Académica de la Maestría en Ciencias Agropecuarias (CAMCA.126.23) de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco [Academic Committee of the Master's Program in Agricultural Sciences at the Universidad Autónoma Metropolitana (UAM)].

El experimento fue ejecutado con estricto apego a los lineamientos establecidos por la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (SADER) en el documento NOM-062-ZOO-1999, que describe el uso y cuidado de los animales de laboratorio; así como, en concordancia con las directrices éticas reportadas por Sherwin et al.(31) y los criterios propuestos por ARRIVE. En ninguna fase experimental se ocasionó lesión, mutilación o manipulación excesiva de los individuos de estudio.

3 Results

Se observaron diferencias en la frecuencia de presentación de las FAUs valoradas en los gatos entre los grupos experimentales y durante los tiempos de evaluación. Al menos, 27 de 48 FAUs mostraron diferencias significativas ($P< 0.0001$) en la frecuencia de presentación. En general, los puntajes para CatFACS del grupo Placebo mantuvieron un incremento en la presentación durante los tiempos experimentales ($T_{2\ cat\text{-}dog}$ y $T_{5\ cat\text{-}dog}$) en contraste con los grupos CBD, GAPN, PHER; en los que se registró el mismo comportamiento exclusivamente para el $T_{2\ cat\text{-}dog}$ (Ver tabla 1). As a result, the fear facial expressions in cats were decreased by the drugs, particulary with CBD and GABA administration.

3.1 Ears Action Descriptors

El análisis mostró diferencias significativas para los 7 EADs ($P < 0.0001$). Especialmente, las codificaciones restantes como EAD103, EAD105 y EAD106 se comportaron distinto al registrar mayor frecuencia en presentación durante $T_{2\ cat\text{-}dog}$ para todos los grupos. Y durante $T_{5\ cat\text{-}dog}$ únicamente el grupo Placebo persistió, ya que los grupos CBD, GAPN y PHER exhibieron ausencia en la manifestación de EAD103 y EAD106. En el caso de EAD105, el grupo PHER también manifestó una mayor frecuencia de presentación (0 ± 0.10) durante $T_{5\ cat\text{-}dog}$, al igual que el grupo Placebo.

3.2 Lower faces AUs

AU25 Y AU26 exhibieron mayor presentación durante $T_{2\ cat\text{-}dog}$ y $T_{5\ cat\text{-}dog}$ al comparar con $T_{B\text{-}}$. Retornando a la ausencia en los periodos de recuperación y T_{B+}. Los grupos CBD, GAPN y PHER mantuvieron la ausencia de manifestación significativamente ($P < 0.001$) durante $T_{5\ cat\text{-}dog,}$ ya que exclusivamente el grupo Placebo mantuvo la exhibición de dichas codificaciones.

No se observó ninguna diferencia significativa entre grupos experimentales y tiempos de valoración para las codificaciones AU109/110, AU12, AU16, AU17, AU118 y AU27.

3.3 Whiskers AUs

Solo AU200 registró modificaciones significativas en la frecuencia. Todos los grupos registraron presentación durante $T_{2\ cat\text{-}dog}$ reestableciendo su ausencia para los tiempos de evaluación restantes. A

excepción del grupo Placebo, el cual tuvo un incremento de presentación durante $T_{5\ cat\text{-}dog}$ (1.0 ± 0) (*P < 0.0001)*.

3.4 Other codes

3.4.1 Head and eye direction codes

Particularmente, AD54 registró un comportamiento distinto al obtener puntajes más altos de presencia durante los tiempos de interacción ($T_{2\ cat\text{-}dog}$ y $T_{5\ cat\text{-}dog}$), en contraste con T_B- y los tiempos de reposo. Durante $T_{5\ cat\text{-}dog}$ los grupos CBD, GAPN y PHER mantuvieron una ponderación de ausencia estadísticamente significativa (*P < 0.001*) y exclusivamente el grupo Placebo persistió con la presentación.

No se observó ninguna diferencia significativa entre grupos experimentales y tiempos de valoración para las codificaciones AD51, AD52 y AD57.

3.5.2 Gross behaviour codes

Se observaron ponderaciones significativas de presencia en AD68, AD137/37 y AD19/190 (1.0 ± 0) durante $T_{2\ cat\text{-}dog}$ en todos los grupos al comparar con T_B-. El grupo Placebo mantuvo este comportamiento durante $T_{5\ cat\text{-}dog}$, y los grupos CBD, GAPN y PHER registraron ponderaciones de ausencia; por lo que se observó diferencias entre grupos (*P < 0.0001*). Los valores incrementados reestablecieron su ausencia durante los periodos de reposo. Se obtuvieron correlaciones positivas entre las 48 FAUs y los parámetros cardiorrespiratorios de los grupos Placebo (Supplementary table 2), CBD (Supplementary table 3), GAPN (Supplementary tabla 4) y PHER (Supplementary tabla 5) con diferencias estadísticamente significativas (p <0.0001). En general, se observó una correlación fuerte entre todas las variables de todos los grupos.

3.5 Parámetros cardiorespiratorios [Cardiorespiratory Parameters]

La HR (Figure 3) y RR (Figure 4) de todos los grupos experimentales registraron un alza en el $T_{2\ cat\text{-}dog}$ ($p < 0.0001$) con respecto a los valores basales. Exhibiendo 240 ± 5.64 bpm en el grupo placebo y 93.80 ± 5.17 bpm en el grupo GAPN, respectivamente, como los valores más altos. Así también, los grupos CBD, GAPN y PHER mostraron diferencias en el $T_{5\ cat\text{-}dog}$ de HR al compararse con $T_{2\ cat\text{-}dog}$, ya que únicamente el grupo Placebo repitió la alteración. Y en el caso de RR, exclusivamente los grupos CBD y GAPN mostraron diferencias en contraste con Placebo, PHER y el $T_{2\ cat\text{-}dog}$. De manera similar, entre $T_{2\ cat\text{-}dog}$ y $T_{3\ rest}$ se registró diferencia en todos los grupos.

La temperatura rectal [rectal termperature] de los grupos CBD, GAPN y PHER se mantuvo estable durante $T_{5\ cat\text{-}dog}$, en contraste con el grupo Placebo que exhibió una reducción significativa (38.02 ± 0.12°C, $p = 0.0002$) parecida a $T_{2\ cat\text{-}dog}$ (Figura 5). Al comparar T_B- contra $T_{2\ cat\text{-}dog}$, se observó disminución ($p < 0.0001$) en todos los grupos, siendo 37.83 ± 0.13°C el valor más bajo. Y en $T_{3\ rest}$ se registró un reestablecimiento generalizado, que únicamente se repitió para el grupo Placebo en $T_{6\ rest}$.

This is a provisional file, not the final typeset article

3.7 Cat Fear Scale

El comportamiento constante observado mostró puntajes más elevados de CFS (2.0 ± 0) en casi todos los rubros de la escala de miedo (5/6) durante el primer tiempo de interacción ($T_{2\ cat\text{-}dog}$) para todos los grupos experimentales, en comparación con el $T_{B\text{-}}$. Esta intensidad se repitió en el $T_{5\ cat\text{-}dog}$ solamente en el grupo Placebo, ya que los grupos farmacológicos (CBD, GAPN y PHER) exhibieron una intensidad leve. Los puntajes de intensidad más altos disminuyeron hasta reestablecer en los periodos de reposo y T_{B+} (Ver tabla 6).

Se obtuvieron correlaciones positivas entre los puntajes de CFS y los parámetros cardiorrespiratorios de los grupos Placebo (Supplementary Table 7), CBD (Supplementary Table 8), GAPN (Supplementary Table 9) y PHER (Supplementary Table 10) con diferencias estadísticamente significativas (p <0.0001). En general, se observó una correlación fuerte entre todas las variables de todos los grupos.

4 Discussion

4.1 Efecto del estímulo natural [Effect of the Natural Stimuli]

Las expresiones faciales comunican por medio visual el estado interno del animal permitiendo realizar inferencias que acercan al evaluador a un diagnóstico más certero. El impacto de un estímulo con peligro inminente [imminent threat]como es la exposición a una interacción con un perro, reorganiza la comunicación neuronal [inter-brain communication] optimizando los cambios; como, por ejemplo, el aumento de movimientos específicos en los músculos miméticos [mimetics muscles] que se traducen en expresiones faciales (8,32). Esto se pudo observar en los resultados del presente estudio durante los periodos de interacción interespecífica natural [natural cross-species interaction] ($T_{2\ cat\text{-}dog}$) de todos los grupos experimentales; ya que, al menos 27 de 48 FAUs registraron modificaciones de ausencia o presencia de forma significativa ($P < 0.001$) en contraste con el $T_{B\text{-}}$, además de que, en $T_{3\ rest}$; es decir, cuando el estímulo se desvanece, se observó un restablecimiento de las expresiones faciales a su postura basal. Dicho resultado, permite confirmar la respuesta de los músculos miméticos [mimetic muscles]; así como, el estímulo potencial existente [electrical impulse] sobre el músculo cardíaco y liso, como posible vía de comunicación inmediata(33,34). El estímulo sensorial [sensory input] se trasforma en respuesta motora [motor output] durante su recorrido en las regiones que albergan las neuronas motoras[motoneurons] como la corteza primaria [primary cortex] (35–37). De hecho, en gatos domésticos se confirma que la estimulación artificial [electrophysiological stimulation] de la amígdala central [central amygdala] (Cea) ocasiona el incremento de la excitabilidad sináptica [synaptic excitability] en la población neuronal motora ubicada en el núcleo facial [facial nucleus motoneuron] (38). Sin embargo, aunque la evidencia de mapeo cerebral [brain mapping] ha confirmado la conexión directa entre la corteza cerebral [brain cortex], el sistema límbico [limbic system]y el núcleo facial motor [facial-motor nuclei] (33,39,40), se desconocen las rutas neuronales [brain networks] específicas por las cuales se comunican. Hasta ahora, basándonos en la información de primates no-humanos [non-human primates], es posible sugerir una organización topográfica [topographic limits] compleja al interior de la corteza cerebral del lóbulo frontal [frontal lobe cortex]; así como, la corteza cingulada anterior [anterior cingulate cortex](41,42). Por lo que, la dinámica de la musculatura facial superior [upper facial muscles] está

gobernada por regiones corticales motoras [motor cortices] distintas a las que controlan la musculatura facial inferior(42).

Por ejemplo,, se sugiere que los músculos que participan en la dinámica auricular [ear musculature] como *intermedius scutularm, auricularis superior , abductor auris longus , abductor auris brevis , levator auris longus , submentalis , depressor conchae , helicis , rotator auris, adductor auris medius*; podrían estar gobernados por las regiones corticales M2 [supplementary motor area], M3 [rostral cingulate motor cortex] y la [primary motor cortex](M1), aunque no existe evidencia contundente aún (41). Particularmente, la postura de las orejas[ear movements] representa una modificación trascendental durante el reconocimiento de estados internos [emotional states] en gatos domésticos. En múltiples estudios, la estimulación negativa [aversive stimulation] ocasiona frecuentemente la manifestación de ears flalttener (EAD103). Un ejemplo claro es el estudio de Furgala et al.,(43) en el que los gatos fueron sometidos a diversos contextos experimentales como el sonido pregrabado de los ladridos de perros [pre-recorded dogs barking] y/o los ruidos de puertas [background noise], entre otros. Dentro de los resultados, las posturas negativas de las orejas [negative ear positions] como laterales o ears downward (EAD105) y EAD103 fueron más frecuentes en los gatos sometidos a la prueba auditiva [audio stimulus]. Estos hallazgos concuerdan con el presente estudio, debido a que en $T_{2\ cat\text{-}dog}$ de todos los grupos experimentales, las codificaciones EAD103 Y EAD105 modificaron su postura natural [neutral position] de ausencia por la manifestación significativa (1.0 ± 0) ($P< 0.0001$); así como EAD103 incrementó su puntaje en CFS. También observado en otros estudios de gatos bajo contextos agonísticos entre congéneres (44) y durante la inmovilización física en la consulta veterinaria [handling and active restraint for examinations] (45). De este modo, se podría sugerir que la postura de ear flattener (EAD103) está fuertemente asociada a emociones negativas y representa un indicador valioso durante el reconocimiento del miedo en gatos domésticos. Además, otra posible explicación de la función biológica de estas expresiones, es la atribución mecánica de protección [protection and defense response], ya que la postura de aplanamiento en miembros vulnerables como las apéndices auriculares podría reflejar mayor seguridad durante eventos agonísticos [defense threat] (46).

Por otra parte, se sugiere que la musculatura inferior está a cargo de regiones subcorticales distintas como la corteza motora cingulada caudal [caudal cingulate motor cortex] (M4), ventral lateral premotor cortex [ventral lateral premotor cortex](LPMCv); así como M1 (41). Por lo que, los resultados del presente estudio coinciden con lo descrito; al mostrar un incremento significativo ($P < 0.0001$) en expresiones orofaciales [orofacial expressions] como Lips part (AU25), Jaw drop (AU26), Tongue show (AD19), Tongue donwards (AD190), Nose lick (AD137), Lip wipe (AD37). Especialmente, Lower face AUs estan fuertemente relacionadas con estados negativos en gatos domésticos. En concordancia con el estudio de Moody et al. (45) en el que los gatos sometidos al manejo de sujeción física completo [full-body restrain] , considerado el estímulo negativo, tuvieron mayor probabilidad de manifestar lamido de belfos [lip licks] (2,3/ minuto) en contraste a los gatos con inmovilización suave [pasive restrain] (1,5/minuto). Por ello, en el caso de los puntajes en CFS que no exhibieron diferencia significativa ($P < 0.05$), la explicación más viables es la mayor frecuencia de manifestación en conductas ofensivas [ofensive behaviour] que agresivas [defense threat], debido al carácter implícito del individuo valorado (47). Adicionalmente, el lamido de belfo [lip licks] implica la movilidad coordinada y simultanea de una amplia variedad de músculos faciales inferiores [lower mimetic muscles] como *orbicularis oris, caninus, levator labii maxilaris, levator nasolabialis, plastyma, Masetero, temporal, pterigoide y digástrico*; por lo que, la presencia de codificaciones como AD137 o AD37 se encuentra siempre acompañada de AU25 + AU26 y AD19 +AD190; y esta organización muscular podría explicar las diferencias significativas en el presente estudio. Así también, el lamido de belfo [lip licks] o nariz [nose-licking] se ha reportado en estudios

de correlatos faciales [facial correlates of emotional behaviour] en colonias de gatos, donde se manifiestan con mayor frecuencia bajo contextos no afiliativos [non-affiliative contexts] (44) o en estado ofensivos y defensivos [ofensive and defensive moods] (28). Particularmente, las expresiones orofaciales [orofacial expressions] como AD37/137 están ampliamente asociadas a contextos aversivos o periodos de frustración [frustration/rage and social panic] en diversas especies como el perro (48) y caballo (49). Asimismo, en ratas y monos se demostró que la estimulación aversiva [aversive stimulation] complementada con expresiones orofaciales [orofacial expressions] despliega un incremento en la oscilación de descargas eléctricas [neuronal discharge oscillation] a nivel de centros cerebrales como el núcleo *accumbens [*nucleus accumbens*]*, el pálido ventral [ventral pallidum] y la corteza orbitofrontal [orbitofrontal cortex]; los cuales, en el gato doméstico tienen conexión directa con la amígdala y el núcleo motor facial [facial motor nucleus] (38).

En el caso de Whiskers retractor (AU200), es posiblemente contemplada como una expresión de la musculatura facial inferior [lower faces movements]; sin embargo, los cambios de apariencia en las vibrisas [shifting the vibrissae] están regulados por músculos como *lateralis nasi, caninus, orbicularis oris* (11). A pesar de esta modificación anatómica, también están intensamente asociados a contextos negativos como el miedo, estrés o ansiedad. Las vibrisas mistaciales [mystacial vibrissae] ubicadas a nivel facial, son extensiones foliculares sofisticadas [specialized follicle] que se conforman por músculo [striated muscles] (50). Los resultados del presente estudio tuvieron una mayor presentación de AU200 en el sistema de CatFACS y un puntaje más alto de intensidad en CFS (2.0 ± 0) ($P < 0.0001$) durante $T_{2\ cat\text{-}dog}$ en todos los grupos experimentales. En un principio, la explicación biológica se basa en la activación [hyperpolarizing]de las terminaciones nerviosas aferentes que inervan las vibrisas [afferent nerve fibers of mystacial vibrissae], las cuales, se proyectan desde el nervio trigémino [trigeminal nerve] que desemboca del núcleo talámico ventrobasal [ventrobasal thalamic nuclei] y la corteza somatosensorial [somatosensory cortex]. Esta red neuronal [brain network] toma mayor relevancia en el gato doméstico debido al descubrimiento de la conexión directa entre las neuronas del núcleo trigémino caudal [caudal trigeminal nuclei] y el núcleo motor facial [facial motor nucleus] (51). Por esta razón, se sugiere que la gestión emocional a nivel de la amígdala se interconecta con la corteza motora primaria [primary motor cortex] y a través de los nervios trigémino [trigeminal ganglia] y facial [facial nerve](VII) controla directamente la dinámica de las vibrisas [shifting the vibrissae]. Adicionalmente, la especialización de estos sensores vibrotactiles [táctil senses hairs]en mamíferos como el gato doméstico optimiza sus funciones biológicas, ya que juegan un papel trascendental en una amplia variedad de comportamientos como locomoción [locomotion or maze navigation], comunicación [social behaviour and communication], búsqueda de alimentos[adcquisition of food, predatory behaviour] y supervivencia en entornos hostiles [enviromental survival] (50). Al igual que las orejas, el direccionamiento hacia craneal-caudal [swivel caudally and cranially] (Retractor) de las vibrisas podría representar la protección de dichos apéndices en circunstancias de debilidad. Aún más acertado, si se considera la estructura anatómica *per se*, que está compuesta por una gran cantidad de vasos sanguíneos (*vena dorsal y lateral de la nariz)* y terminaciones nerviosas; por ello, la posibilidad de una lesión representaría un estímulo doloroso [painful stimulus]; así como, la pérdida importante de volumen sanguíneo. Esta expresión facial también se ha observado en otros contextos aversivos como enfrentamiento entre congéneres [conspecific agresión] (28) e interacciones interespecíficas [across-species interactions]como la del presente estudio.

La dilatación pupilar [pupil dilation] o midriasis [midriasis] como respuesta al miedo ha sido registrada en diversos estudios (28,43,45). Un ejemplo claro es la investigación de Moody et al. (45) en la que los autores observaron que los gatos que fueron sujetados vigorosamente del torso completo en conjunto con los miembros posteriores y anteriores [vigorous full-body restrain] manifestaron un

incremento del diamétro pupilar [size of the pupil]significativo (0.7 pupil dilatation ratio) en contraste con los gatos sujetados de forma sutil [lightly restrain](0.45 pupil dilatation ratio). Estos hallazgos coinciden con los resultados del presente estudio; ya que, con respecto a AD68 de CatFACS y CFS durante el $T_{2\ cat\text{-}dog}$ se registró la presencia y mayor intensidad de la expresión, en contraste con su estado basal de ausencia. Particularmente, el *musculo dilatador del iris* está gobernado por circuitos autónomos [autonomic circuits] en los que se involucran múltiples centros cerebrales como el hipotálamo [dorsomedial hypothalamic], *Locus coeruleus* (LC), la amígdala, entre otros (52,53). Esto se ha confirmado, en ensayos que buscan monitorear la actividad hipotalámica [hypothalamic activity] sobre la activación simpaticoadrenal [sympathetic-adrenal activation]; los cuales revelan que la estimulación eléctrica y química de las áreas anterior y preóptica del hipotálamo [anterior and preoptic hypothalamic áreas]; así como, el LC modifica el patrón conductual [behavioural pattern] del gato, fomentando una mayor frecuencia en conductas como dilatación pupilar [pupil dilation], intento de lucha e huida [fight-or-flight reaction], aplanamiento de orejas [ears flattener], entre otros (52). Además de que, también es dominado por el sistema adrenérgico [adrenergic system] y la estimulación subsecuente del Sistema Nervioso Simpático [sympathetic nervous system](SNS) (53). Dichas conexiones recíprocas con centros superiores como el hipotálamo paraventricular [paraventricular hypothalamus], se proyectan directamente con el área de la medula espinal [spine cord] que conduce a la midriasis a través del nervio óptico [optic nerve]. Por ello, se puede sugerir que el aumento de tamaño del diámetro pupilar permite el ingreso de mayor cantidad de luz [amount of light reaching the retina] y garantiza una percepción mejorada del entorno en tiempo real, que a su vez asisten al organismo en su enfrentamiento a ambientes hostiles.

Agregando a lo anterior, el estado afectivo [affective state] de miedo en el gato despliega una serie de modificaciones fisiológicos [physiological responses] y conductuales. De modo que, la correlación positiva entre los parámetros conductuales como la frecuencia e intensidad de las expresiones faciales y los parámetros cardiopulmonares representa un hallazgo de gran relevancia. Como se mencionó anteriormente, a nivel cerebral se modifica la concentración de neurotransmisores excitatorios [excitatory neurotransmitter amount] como los noradrenérgicos [noradrenergic](NA) , serotoninérgicos [serotoninergic] (5-HT), Gabaérgicos [gabaergic] (GABA), dopaminérgicos [dopaminergic] (DA), entre otros (34,54). Específicamente, las catecolaminas activan sistemas homeostáticos a cargo del SNS como los ejes Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal [hypothalamic-pituitary-adrenal axis] y Simpático-Adrenomedular [sympathoadrenomedullary axis]. Estas estrategias liberan a su vez mensajeros hormonales [neurohormones]como los corticoesteroides(55) que desencadenan alteraciones en parámetros cardiorrespiratorios [cardiorespiratory parameters]como la HR,RR y T_{REC}. Lo cual permite explicar los registros reportados en el presente estudio. Estos hallazgos coinciden con lo reportado en otros estudios de gatos domésticos pero en contextos aversivos [aversive contexts] distintos como el ruido pregrabado de ladridos de perros o sonidos típicos de la consulta veterinaria [pre-recorded noise track] (43) y la inmovilización parcial del individuo [full-body restrain] (45). Además de que, esta misma explicación biológica podría gobernar respuestas conductuales como la AU200 y AD68.

En otra perspectiva, la respuesta de estrés que acompaña al miedo ocasiona frecuentemente la hipertermia aguda [acute hyperthermia] en el organismo (56); aunque en los registros actuales se reportó lo contrario, una disminución de T_{Rec} en $T_{2\ \mathbf{cat\text{-}dog}}$ **(**$37.83 \pm 0.13°C$) al comparar con el T_{B}- ($38.69 \pm 0.16°C$). La explicación reside posiblemente en la clasificación del estímulo; ya que, en el caso del estudio actual el gato estuvo interactuando con el perro por máximo 60 segundos, mientras que las respuestas de estrés son más de orden crónico y requieren mayor porcentaje de tiempo para manifestar sus efectos (12,34). Aun así, la liberación de neurotransmisores [neurotrasmitters reléase] como las catecolaminas [catecholamines] ocurre a nivel cerebral como respuesta al miedo (57,58).

Pero, en esta situación se manifiesta el síndrome de congelación [frezzing] por miedo que se caracteriza por la paralización parcial [partial inmobilization] del gato con un tono muscular activo [active muscle tone] predispuesto a la lucha o huida [fight-or-flight reaction]; por lo que se puede presentar una hipotermia concomitante con hiperventilación y taquicardia [Hypothermia with concurrent hyperventilation and tachycardia] (54,59). Además, otra posible explicación para la disminución de temperatura abarca la función neurobiológica, en el PAG modifica el tono vascular de los capilares periféricos [arteriolar tone] durante el congelamiento por miedo con el fin de redireccionar el volumen sanguíneo [resdistribute blood volumen] al centro corporal y asegurar la menor pérdida sanguínea en caso de futuras lesiones (36); por ello, la vasoconstricción periférica [peripheral vascular constriction] reduce el volumen sanguíneo [blood volumen] y la cantidad de calor liberada se restringe, ocasionando la hipotermia en estados afectivos de miedo.

4.2 Efecto farmacológico

Uno de los hallazgos más valiosos del presente estudio es el reconocimiento de CBD, GAPN y PHER como posibles estrategias para sufragar el impacto fisiológico y conductual del individuo temeroso. Debido a que, el análisis estadístico arrojo diferencias significativas ($P < 0.0001$) entre los grupos experimentales durante $T_{2\ cat\text{-}dog}$; es decir, al comparar con el grupo Placebo, los grupos farmacológicos evidenciaron estabilidad al mantener las posturas faciales y parámetros cardiopulmonares [cardiopulmonary parameters] desde T_{B+}, sin exhibir alteraciones parecidas al $T_{5\ cat\text{-}dog}$; por ello, se sugiere un efecto de apaciguamiento derivado de la administración de CBD, GAPN y PHER.

4.2.1 Cannabidiol (CBD)

CBD es reconocido por su potencial terapéutico especializado en analgesia [pain control], ansiólisis [anxiolytic-like effects], trastornos convulsivos [convulsive disorders], entre otros. Particularmente, su potencial en el rubro conductual se enfoca en los efectos ansiolíticos más que panicolíticos [anti-panic]; por esta razón, la evidencia científica es muy limitada. No obstante, la dinámica molecular de CBD se caracteriza por un alto nivel de promiscuidad [pleiotropic]; por lo que, es bien conocida su capacidad para interactuar [multi-target capability] con múltiples neuroreceptores (60) como aquellos involucrados en la gestión emocional y posiblemente en las expresiones faciales de miedo. Los registros del presente estudio mostraron que el grupo CBD fue estadísticamente diferente ($P < 0.0001$) del grupo Placebo en al menos 21 de 48 FAUs del sistema CatFACS; además de, exhibir una disminución en los puntajes de CFS durante $T_{5\ cat\text{-}dog}$ al contrastar con $T_{2\ cat\text{-}dog}$ y el grupo Placebo en general. No existe precedente alguno que registre las modificaciones faciales de miedo por efecto de la administración de CBD; sin embargo, Weller et al. (61) diseñó un estudio que buscaba monitorear el impacto de CBD sobre el estrés en gatos sometidos al transporte e interacción con personas desconocidas [unfamiliar person]. Dentro de las variables conductuales de estrés se añadieron ciertas expresiones faciales como Head down (AD54), Eye closure and blink (AU143/145), pupil dilator (AD68), Ears flattener (EAD103) and Whiskers retractor (AU200), las cuales fueron valoradas bajo los criterios de CSS. Y contrario a los presentes hallazgos, los autores no encontraron diferencias estadísticas del puntaje general de CSS; sin embargo, los resultados se atribuyen a la dosis utilizada y se destaca la falta de estudios relacionados. A pesar de las limitaciones, se sugiere que la cualidad panicolítica [panicolytic feature] se debe a la interacción alostérica [allosteric binding] con múltiples neuroreceptores como los NA, GABA, 5-HT1A, transient receptor potential vanilloid (TRPV1) e incluso CB1 que se expresan en sitios cerebrales activos durante el miedo, en estructuras como la amígdala, PAG, LC, corteza prefrontal [prefrontal cortex], entre otros (60). Pero cuando el cerebro se enfrenta a la disponibilidad intencionada de CBD [deliberate provision of CBD], se observa una depresión en las respuestas neuronales que conducen a la extinción del miedo [fear extinction]

(62,63). Por esta razón, se podría sugerir que la menor expresión de receptores [downregulation of receptors] como los NA a nivel amigdalar, promueven el equilibrio del SNS y con ello, el alivio de signos [relieve symptoms] asociados directamente como HR, RR, AD58, AU200, T_{Rec}, entre otros. En suma, a la subsecuente privación de descargas eléctricas [electrical discharge deprivation] en las fibras musculares faciales [facial muscles fibers] que también atenuan la manifestación de expresiones faciales de miedo. Ejemplo de ello, son los estudios sobre los circuitos de miedo [fear-related pathways]. Gunduz-cinar et al. (55) monitorizaron la actividad neuronal en el circuito cortico-amigdalar [cortico-amygdaloid pathway] del ratón modulada por el sistema endocannabinoide [endocannabinoid system] (ECS). Las evidencias mostraron alteraciones a la baja del patron de actividad neuronal [neuronal firing pattern] en los circuitos subyacentes [neural circuits underlying] (basolateral amygdala (BLA)-projecting medial prefrontal cortex (mPFC) neurons) del miedo; por lo que, se asoció a un efecto de extinción del miedo [fear avolition]. Basándonos en esta evidencia, se puede relacionar la actividad moderadora de CBD sobre los receptores cannabinoides [G protein–coupled receptors EC receptors] como CB1, al actuar como agonistas indirectos [indirect agonists](60). Así mismo, se ha demostrado que CBD previene las consecuencias angiogénicas [angiogenic] y panicolíticas [short-term effects of CBD on aggressiveness and fear] mediante la interacción con moléculas como la anandamida [anandamide], ligando endógeno [Endogenous cannabinoid ligand] de receptores endocanabinoides; por ello, se reduce la retroalimentación negativa [downregulatory feedback]del ECS postergando la liberación de endocanabinoides endogenos que fomentan el alivio del efecto panicolitico [antipanicolityc](60). Peculiarmente, la concentración de receptores CB1 es alta en órganos vitales como el corazón y pulmón (19); por lo que, también se podría relacionar directamente con el alivio [calming effects] en alteraciones cardiopulmonares; como lo observado en el presente estudio.

En virtud de lo anterior, los registros del estudio actual en conjunto con la evidencia empírica [data-based evidence] sugieren que el potencial terapéutico de CBD alcanza a sufragar las alteraciones de frecuencia e intensidad en las expresiones faciales; asi como, las alteraciones fisiológicas ocasionadas por estados afectivos negativos [negative emotional states] como el miedo en el gato doméstico.

4.2.2 Gabapentin (GAPN)

El grupo GAPN también obtuvo diferencias estadísticas significativas ($P < 0.0001$) en los puntajes de CatFACS y CFS durante $T_{5\ cat\text{-}dog,}$ ya que se observó un efecto atenuante [calming effect] sobre la manifestación de alteraciones en al menos 21 de 48 FAUs, en contraste con el grupo Placebo y la interacción al natural ($T_{2\ cat\text{-}dog}$). De este modo, las investigaciones que estudian los efectos sedativos [relaxant effects], ansiolíticos [anxiolytic] y panicolíticos [panicolytic] de gabapentina en gatos domésticos son numerosas abarcando múltiples escenarios como el transporte (64), la consulta veterinaria (16,65), el confinamiento[captivity] (66), la interacción conespecífica [conspecific interaction] o personas desconocidas [unfamiliar persons] (67), entre otras; aunque, el enfoque conductual se valora frecuentemente a través de escalas de estrés [stress scales]; por ello, la evidencia sobre los efectos en variables aisladas y específicas como las expresiones faciales son escasas. Sin embargo, es posible realizar comparaciones objetivas de los resultados en el presente estudio mediante algunos rubros implícitos en las escalas más utilizadas. Un estudio realizado por Papageourgiu et al. (68) determinó el efecto ansiolítico [anxiolytic effects] de la dosificación única de gabapentina [single oral administration of gabapentin] a 100mg/gato vía oral previo a la exploración física [veterinary examinations] en la consulta veterinaria. Para ello, se utilizó la CSS que incluye al menos 5 rubros similares a las FAUs del presente CFS, las cuales son cuantificadas en un rango de intensidad (1- 7). Dentro de los resultados, los gatos sin efecto farmacológico alcanzaron el rango de mayor intensidad en CSS (<7) en donde se observan expresiones faciales negativas en compañía de

inmovilización o congelamiento [freezing]. Del mismo modo, van Haaften et al. (69) emplearon la misma escala de estrés (CSS) pero para valorar el efecto de gabapentina en gatos transportados [transportation], obteniendo resultados similares, ya que, los gatos medicados con gabapentina registraron puntajes < 3, en contraste con el grupo control (> 5). Basándonos en esta evidencia, se puede sugerir que gabapentina puede prevenir o aminorar los efectos panicolíticos en gatos domésticos. Y la explicación reside en la interacción de la molécula sintética con los receptores the alpha-2-delta subunit of the voltage-dependent calcium channel [α2δ VGCCs]. Esta colaboración provoca una reducción en la despolarización neuronal [modulation of the synaptic transmission] que conduce a la menor tasa de descargas eléctricas (70). A su vez, esta depresión neuronal se traduce en menor liberación de neurotransmisores excitatorios [release of excitatory neurotransmitters] como NA, Dopamina, 5-HT, entre otras(23). Entonces, finalmente el alivio en la manifestación de alteraciones conductuales como las expresiones faciales se puede atribuir a la restricción en la comunicación neuronal durante la gestión del miedo [reducing neurotransmission fear circuits].

Bajo este contexto, dentro del efecto atenuante [anxiolytic-like action] provocado por la gabapentina se podría relacionar con la menor recepción de estímulos nerviosos a nivel del músculo cardíaco y pulmonar; así mismo, es posible que la activación limitada del sistema NA mantenga una homeostasis en el SNS y fomente el alivio de las alteraciones fisiológicas [attenuating fear responses]. Esto coincide con Siepmann et al. (71) quienes valoraron el impacto hemodinámico y ecocardiográfico [cardiovascular and echocardiographic] de gabapentina en gatos. Los resultados mostraron que la dosis alta de gabapentina (100mg/gato) redujo significativamente la HR (hasta 25 bpm) y RR (hasta 5 bpm) 120 minutos después de su administración. También reportado anteriormente por Crowe et al. (72) y Tuleski et al. (73). Por esta razón, es posible sugerir que al igual que CBD, gabapentina tiene un potencial ansiolítico que alivia las alteraciones en gatos temerosos.

4.2.3 Synthetic Facial Pheromone (PHER)

El gato doméstico, al ser una especie social y solitaria, depende en gran medida de las conductas exploratorias [enviromental monitoring behaviour] que le permiten activar su sistema olfatorio [olfactory apparatus]. Su especialización anatómica los provee de sistemas sensoriales sofisticados que apertura y optimizan la vía de comunicación química a través de las feromonas (74). Por esta razón, las estrategias actualmente empleadas para eliminar o revertir conductas indeseables abarcan el uso de feromonoterapia [pheromonotherapy] (75). Particularmente, la versión sintética de la tercera fracción de las feromonas faciales [F3 feline facial pheromone synthetic analogue] ha demostrado efectos positivos durante la prevención de ansiolísis [anxiety-like effects] en gatos. Por ejemplo, Pereira et al. (76) emplearon CSS para determinar la eficacia de PHER como posible ansiolÍtico en gatos domésticos durante la consulta veterinaria [veterinary consultation] . Dentro de sus registros, el valor mediano de los gatos rociados con PHER fue de 3.2 que representa “Weakly Tense”; y en el cual no se manifiestan ninguna FAU relacionada con el miedo; contrario al grupo placebo que obtuvo puntaje mediano de 4 o “Very Tense”; es decir, a partir del cual se observa mayor intensidad en las FAUs incluidas dentro del CFS. En concordancia con los hallazgos del presente estudio, donde mostraron que la administración de PHER reduce las alteraciones de al menos 27 FAUs de 48 en contraste con el grupo Placebo. Adicionalmente, el puntaje de CFS aminoró en 3 rubros durante $T_{5\ cat\text{-}dog}$ y se observó una estabilidad en los parámetros fisiológicos como HR y T_{Rec} ($P < 0.0001$). De acuerdo también con hallazgos más recientes que confirman la eficacia de la feromonoterapia durante el control de conductas aberrantes [abnormal behaviour] asociadas al estrés en gatos como el rascado excesivo [overgrooming], enfrentamientos entre congéneres [agressive interaction]y la pulverización inadecuada [urine spraying](77). Con respecto a

las diferencias en parámetros fisiológicos, nuestros resultados coinciden con los estudio diseñados por Conti et al. (78) y Nuñez et al. (79)*;* ya que los autores reportaron diferencias estadísticas en la HR de gatos expuestos a PHER durante la consulta veterinaria y exploración física [physical examination]. La justificación biológica que respalda la posible acción ansiolítica o extinción del miedo [fear avolition] a causa de PHER reside en la conexión masiva [large-scale connection] que comunica los órganos sensoriales olfatorios como el órgano vomeronasal [vomeronasal organ] (VNO) y el bulbo olfatorio [olfactory bulb] (AOB) con centros cerebrales superiores íntimamente relacionados con la gestión del miedo como la amígdala [amygdala] (80). Como resultado, se desencadenan descargas eléctricas [elicit electrical discharges] que alcanzan el sistema límbico [lymbic neural system] y actúan como ansiolíticos [anxiolytic] sufragando parcialmente las alteraciones en frecuencia e intensidad de expresiones faciales [facial expressions] y parámetros fisiológicas [physiological parameters] provocadas por miedo. No obstante, se puede evidenciar que el efecto ansiolítico [anxiolytic] o panicolítico [panicolytic] de PHER es reducido al comparar con los resultados obtenidos por los grupos CBD y GAPN. De este modo, existe una controversia respecto a la eficacia de PHER, puesto que ciertos estudios reportan poca o nula diferencia en eventos estresantes como la cateterización venosa [venous catheterization] (81). Y la hipótesis más aceptada afirma que puede beneficiar en eventos estresantes leves o enriquecer el entorno de felinos sanos (82) pero no bajo estímulos potenciales [inminent stimulus]; aunque no existe una estandarización bien establecida. Por esta razón, la evidencia limitada respecto al efecto preventivo de estados emocionales como el miedo causado por PHER en gatos domésticos, en conjunto con los hallazgos del presente estudio, nos sugieren un impacto positivo insuficiente que no alcanza a atenuar significativamente las alteraciones conductuales y fisiológicas.

4.3 Limitaciones y recomendaciones para futuras investigaciones

La principal limitante fue la escasa o nula evidencia científica respecto al empleo de las expresiones faciales como herramienta de reconocimiento del miedo en gatos domésticos; así como, sobre la eficacia de las sustancias sintéticas en aspectos preventivos de estados emocionales como el miedo.

Particularmente, existen reportes que recomiendan no usar gabapentina durante diagnósticos neurológicos [neurological examinations] debido a los efectos secundarios de la sustancia en sí, como la ataxia [ataxia], emesis [vomiting], entre otros que conducen a diagnósticos poco acertados o erróneos (83). En este sentido, los fármacos empelados podrían desarrollar interacciones sinérgicas [pharmacological interaction]con el futuro tratamiento del paciente en cuestión, ocasionando posibles efectos secundarios parcialmente desconocidos.

El registro de parámetros fisiológicos por individuos desconocidos [unknown evaluators] podría representar un factor estresante adicional para el sujeto valorado, ocasionando modificaciones en los resultados obtenidos.

5 Conclusions

De acuerdo con los valores observados en cada uno de los grupos de estudio y durante las etapas experimentales, los hallazgos del presente estudio sugieren que la aplicación de modelos farmacológicos como CBD, GAPN y PHER mitiga las alteraciones de frecuencia e intensidad en las expresiones faciales codificadas por CatFACS y CFS; así como modificaciones cardiopulmonares en gatos temerosos. Siendo CBD y GAPN los modelos con resultados mayormente satisfactorios. Por lo que, es recomendable su administración como apoyo durante procedimientos rutinarios como: el transporte, consulta médica, interacción sociales e incluso posible estrategia para revertir o eliminar conductas indeseables.

Los cambios fisiológicos naturales en respuesta al miedo fueron la reducción significativa de la T_{Rec}, acompañado del incremento en parámetros cardiorrespiratorios.

Adicionalmente, durante la valoración y reconocimiento del miedo, es recomendable el empleo de herramientas de diagnóstico conductual como CatFACS y CFS; ya que, los resultados presentes exhibieron correlaciones positivas fuertes entre parámetros sólidos como HR, RR and T_{Rec} y las FAUs aquí valoradas.

6 Author Contributions

The Author Contributions section is mandatory for all articles, including articles by sole authors. If an appropriate statement is not provided on submission, a standard one will be inserted during the production process. The Author Contributions statement must describe the contributions of individual authors referred to by their initials and, in doing so, all authors agree to be accountable for the content of the work. Please see here for full authorship criteria.

7 Funding

Details of all funding sources should be provided, including grant numbers if applicable. Please ensure to add all necessary funding information, as after publication this is no longer possible.

8 Acknowledgments

This is a short text to acknowledge the contributions of specific colleagues, institutions, or agencies that aided the efforts of the authors.

9 Reference

1. Croney C, Udell M, Delgado M, Ekenstedt K, Shoveller AK. CATastrophic myths part 1: Common misconceptions about the social behavior of domestic cats and implications for their health, welfare, and management. *The Veterinary Journal* (2023) 300–302:106028. doi: 10.1016/J.TVJL.2023.106028

2. Waiblinger S. "Human-animal relations.," *The ethology of domestic animals: an introductory text*. CAB International (2017). p. 135–146 doi: 10.1079/9781786391650.0000

3. Krajcarz M, Krajcarz MT, Baca M, Baumann C, van Neer W, Popovic D, Sudoł-Procyk M, Wach B, Wilczynski J, Wojenka M, et al. Ancestors of domestic cats in Neolithic Central Europe: Isotopic evidence of a synanthropic diet. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2020) 117:17710–17719. doi: 10.1073/pnas.1918884117

4. Arahori M, Kuroshima H, Hori Y, Takagi S, Chijiiwa H, Fujita K. Owners' view of their pets' emotions, intellect, and mutual relationship: Cats and dogs compared. *Behavioural Processes* (2017) 141:316–321. doi: 10.1016/j.beproc.2017.02.007

5. Mota RD, Velarde A, Huertas S, Cajiao M. *BIENESTAR ANIMAL, una visión global en Iberoamérica. ELSEVIER-España*. (2016).

6. Caeiro CC, Burrows AM, Waller BM. Development and application of CatFACS: Are human

cat adopters influenced by cat facial expressions? *Applied Animal Behaviour Science* (2017) 189:66–78. doi: 10.1016/J.APPLANIM.2017.01.005

7. Evangelista MC, Watanabe R, Leung VSY, Monteiro BP, O'Toole E, Pang DSJ, Steagall P V. Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. *Scientific Reports 2019 9:1* (2019) 9:1–11. doi: 10.1038/s41598-019-55693-8

8. Lezama-García K, Orihuela A, Olmos-Hernández A, Reyes-Long S, Mota-Rojas D. Facial expressions and emotions in domestic animals. *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources* (2019) 14: doi: 10.1079/PAVSNNR201914028

9. Mota-Rojas D, Orihuela A, Martínez-Burnes J, Gómez J, Mora-Medina P, Alavez B, Ramírez L, González-Lozano M, Mota-Rojas D, Mora-Medina P, et al. Neurological modulation of facial expressions in pigs and implications for production A Orihuela. *J Anim Behav Biometeorol* (2020) 8:232–243. doi: 10.31893/jabb.20031

10. Holden E, Calvo G, Collins M, Bell A, Reid J, Scott EM, Nolan AM. Evaluation of facial expression in acute pain in cats. *Journal of Small Animal Practice* (2014) 55:615–621. doi: 10.1111/jsap.12283

11. Caeiro C, Waller B, Burrows A. The Cat Facial Action Coding System manual (CatFACS). (2013)

12. DS M. "What are stress and distress, and what emotions are involved?," *ISFM guide to feline stress and health: managing negative emotions to improve feline health and wellbeing.* Tisbury: International Society of Feline Medicine (2017). p. 7–18

13. Conti MB, Rocca G, Wakshlag J, Karl T. safety of cannabidiol in dogs : an update of current knowledge. (2023)1–15. doi: 10.3389/fvets.2023.1204526

14. Di Salvo A, Conti MB, della Rocca G. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of cannabidiol in dogs: an update of current knowledge. *Frontiers in Veterinary Science* (2023) 10: doi: 10.3389/FVETS.2023.1204526

15. Derek A, Papich MG, Baynes R, Stafford E, Lascelles BDX. The pharmacokinetics of gabapentin in cats. *Journal of veterinary internal medicine* (2018) 32:1996–2002. doi: 10.1111/jvim.15313

16. Kruszka M, Graff E, Medam T, Masson S. Clinical evaluation of the effects of a single oral dose of gabapentin on fear-based aggressive behaviors in cats during veterinary examinations. *Journal of the American Veterinary Medical Association* (2021) 259:1285–1291. doi: 10.2460/JAVMA.20.06.0307

17. Bennett D, Morton C. A study of owner observed behavioural and lifestyle changes in cats with musculoskeletal disease before and after analgesic therapy. *Journal of feline medicine and surgery* (2009) 11:997–1004. doi: 10.1016/J.JFMS.2009.09.016

18. Faul F, Edgar E, Albert-Georg L, Axel B. G*Power 3:A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behaviour Research Methods*

(2007) 39:175–191.

19. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: Pharmacology and Therapeutic Targets. *Psychopharmacology* (2021) 238:9. doi: 10.1007/S00213-020-05712-8

20. Masataka N. Is cannabidiol (CBD) effective to ease separation anxiety? *Heliyon* (2024) 10: doi: 10.1016/J.HELIYON.2024.E25851

21. Siao KT, Pypendop BH, Ilkiw JE. Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *American Journal of Veterinary Research* (2010) 71:817–821. doi: 10.2460/AJVR.71.7.817

22. Conway RE, Burton M, Mama K, Rao S, Kendall L V., Desmarchelier M, Sadar MJ. Behavioral and Physiologic Effects of a Single Dose of Oral Gabapentin in Rabbits (Oryctolagus cuniculus). *Topics in Companion Animal Medicine* (2023) 53–54:100779. doi: 10.1016/J.TCAM.2023.100779

23. Di Cesare F, Negro V, Ravasio G, Villa R, Draghi S, Cagnardi P. Gabapentin: Clinical Use and Pharmacokinetics in Dogs, Cats, and Horses. *Animals : an Open Access Journal from MDPI* (2023) 13: doi: 10.3390/ANI13122045

24. Prior MR, Mills DS. Cats vs. Dogs: The Efficacy of Feliway FriendsTM and AdaptilTM Products in Multispecies Homes. *Frontiers in Veterinary Science* (2020) 7:399. doi: 10.3389/FVETS.2020.00399/BIBTEX

25. Nuñez CR, Ortega AF, Cardenas RH, Contreras LM, Climaco LR, Dyurich MM, St AB, Ct RA. Evaluation of the Effect of Feliway on Parameters of Parasympathetic Activity in Cats. *International Journal of Current Advanced Research* (2020) 9:7–10.

26. Finka LR, Luna SP, Brondani JT, Tzimiropoulos Y, McDonagh J, Farnworth MJ, Ruta M, Mills DS. Geometric morphometrics for the study of facial expressions in non-human animals, using the domestic cat as an exemplar. *Scientific Reports 2019 9:1* (2019) 9:1–12. doi: 10.1038/s41598-019-46330-5

27. Leyhausen P. *Cat Behaviour: The Predatory and Social Behaviour of Domestic and Wild Cats*. New York, USA: Garland STPM Press. (1979).

28. Bennett V, Gourkow N, Mills DS. Facial correlates of emotional behaviour in the domestic cat (Felis catus). *Behavioural Processes* (2017) 141:342–350. doi: 10.1016/j.beproc.2017.03.011

29. Kessler MR, Turner D c. Stress and adaptation of Cats (Felis Silvestris Catus) Housed Singly, in Pairs and in Groups in Boarding Catteries. *Animal Welfare* (2023) 6:243–254. doi: https://doi.org/10.1017/S0962728600019837

30. Douglas M. *Diseño y análisis de experimentos*. LIMUSA WILEY. (1943).

31. MA Bloomsmith, LY Brent, SJ Schapiro. Guidelines for developing and managing an environmental enrichment program for nonhuman primates - PubMed. *Lab Anim Sci* (1991) 41:372–377. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1658487/ [Accessed January 23, 2022]

32. De Waal FBM. What is an animal emotion? *Ann NY Acad Sci* (2011) 1:191–206. doi:

796 10.1111/j.1749-6632.2010.05912.x

797 33. Shin LM, Liberzon I. The Neurocircuitry of Fear , Stress , and Anxiety Disorders.
798 *Neuropsychopharmacology* (2010)169–191. doi: 10.1038/npp.2009.83

799 34. Ghezzi MD, Ceriani MC, Domínguez-Oliva A, Lendez PA, Olmos-Hernández A, Casas-
800 Alvarado A, Hernández-Avalos I. Use of Infrared Thermography and Heart Rate Variability to
801 Evaluate Autonomic Activity in Domestic Animals. *Animals* (2024) 14: doi:
802 10.3390/ANI14091366

803 35. Terburg D, Scheggia D, Triana del Rio R, Klumpers F, Ciobanu AC, Morgan B, Montoya ER,
804 Bos PA, Giobellina G, van den Burg EH, et al. The Basolateral Amygdala Is Essential for
805 Rapid Escape: A Human and Rodent Study. *Cell* (2018) 175:723-735.e16. doi:
806 10.1016/j.cell.2018.09.028

807 36. Roelofs K, Dayan P. Freezing revisited: coordinated autonomic and central optimization of
808 threat coping. *Nature reviews Neuroscience* (2022) 23:568–580. doi: 10.1038/S41583-022-
809 00608-2

810 37. Xing X, Fu J, Wang H, Zheng X. Contributions of prelimbic cortex, dorsal and ventral
811 hippocampus, and basolateral amygdala to fear return induced by elevated platform stress in
812 rats. *Brain Research* (2021) 1761:147398. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147398

813 38. Manvelian L, Fanardzhian V. Synaptic mechanisms of the effect of subcortical structures on
814 motor neurons of the facial nerve in the cat. *Neirofiziologiia* (1985) 17:800–9.
815 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3003596/

816 39. Fendt M, Fanselow MS. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear.
817 *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* (1999) 23:743–760. doi:
818 https://doi.org/10.1016/S0149-7634(99)00016-0

819 40. Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The Neurobiology of Anxiety Disorders:
820 Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Psychiatric Clinics of North*
821 *America* (2009) 32:549–575. doi: 10.1016/j.psc.2009.05.004

822 41. Morecraft RJ, Stilwell-Morecraft KS, Rossing WR. The motor cortex and facial expression:
823 new insights from neuroscience. *The neurologist* (2004) 10:235–249. doi:
824 10.1097/01.NRL.0000138734.45742.8D

825 42. Morecraft RJ, Louie JL, Herrick JL, Stilwell-Morecraft KS. Cortical innervation of the facial
826 nucleus in the non-human primate: a new interpretation of the effects of stroke and related
827 subtotal brain trauma on the muscles of facial expression. *Brain : a journal of neurology*
828 (2001) 124:176–208. doi: 10.1093/BRAIN/124.1.176

829 43. Furgala NM, Moody CM, Flint HE, Gowland S, Niel L. Veterinary background noise elicits
830 fear responses in cats while freely moving in a confined space and during an examination.
831 *Behavioural Processes* (2022) 201:104712. doi: 10.1016/J.BEPROC.2022.104712

832 44. Scott L, Florkiewicz BN. Feline faces: Unraveling the social function of domestic cat facial
833 signals. *Behavioural Processes* (2023) 213:104959. doi: 10.1016/J.BEPROC.2023.104959

45. Moody CM, Picketts VA, Mason GJ, Dewey CE, Niel L. Can you handle it? Validating negative responses to restraint in cats. *Applied Animal Behaviour Science* (2018) 204:94–100. doi: 10.1016/J.APPLANIM.2018.04.012

46. Kiley-Worthington M. The tail movements of ungulates, canids and felids with particular reference to their causation and function as displays. *Behaviour* (2008) 56:69–114. doi: 10.1163/156853976x00307

47. Moody CM, Mason GJ, Dewey CE, Landsberg GM, Niel L. Testing two behavioural paradigms for measuring post-handling cat aversion behaviour. *Applied Animal Behaviour Science* (2019) 210:73–80. doi: 10.1016/J.APPLANIM.2018.10.011

48. Cátia C, Kun G, Daniel M. Dogs and humans respond to emotionally competent stimuli by producing different facial actions. *Scientific Reports 2017 7:1* (2017) 7:1–11. doi: 10.1038/s41598-017-15091-4

49. Ricci-Bonot C, Mills DS. Recognising the facial expression of frustration in the horse during feeding period. *Applied Animal Behaviour Science* (2023) 265:105966. doi: 10.1016/J.APPLANIM.2023.105966

50. Ahl AS. The role of vibrissae in behavior: a status review. *Veterinary research communications* (1986) 10:245–268. doi: 10.1007/BF02213989

51. Kasabian S, Fanardzhian V. Neuronal analysis of the projection of the caudal trigeminal nucleus to the nucleus of the facial nerve in cats. *Neirofiziologiia* (1981) 13:264–9.

52. Bhatia SC, Manchanda SK, Kapoor BK, Aneja IS. Electrical and chemical stimulation of the same hypothalamic loci in relation to agressive behaviour in cats: a comparison study. *Indian journal of physiology and pharmacology* (1995) 39:369–376. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8582749/ [Accessed September 11, 2024]

53. SN S, SC B, U N. Adrenergic involvement in the locus ceruleus and adjoining regions in the facilitation of predatory attack behavior as induced by hypothalamic stimulation in cats. *Indian journal of physiology and pharmacology* (2004) 48:223–232. doi: 10.1161/01.RES.36.6.223

54. Watson TC, Cerminara NL, Lumb BM, Apps R. Neural Correlates of Fear in the Periaqueductal Gray. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* (2016) 36:12707–12719. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1100-16.2016

55. Gunduz-Cinar O, Castillo LI, Xia M, Van Leer E, Brockway ET, Pollack GA, Yasmin F, Bukalo O, Limoges A, Oreizi-Esfahani S, et al. A cortico-amygdala neural substrate for endocannabinoid modulation of fear extinction. *Neuron* (2023) 111:3053. doi: 10.1016/J.NEURON.2023.06.023

56. Daniel M, Agatha M, Alejandro C, Patricia M, Luciano B, Ismael H-ávalos. Neurobiology and modulation of stress-induced hyperthermia and fever in animal. *Abanico Veterinario* (2021) 11:1–17.

57. Gothard KM. The amygdalo-motor pathways and the control of facial expressions. *Frontiers in Neuroscience* (2014) 8:1–7. doi: 10.3389/fnins.2014.00043

872 58. McCall JG, Al-Hasani R, Siuda ER, Hong DY, Norris AJ, Ford CP, Bruchas MR. CRH
873 Engagement of the Locus Coeruleus Noradrenergic System Mediates Stress-Induced Anxiety.
874 *Neuron* (2015) 87:605–620. doi:
875 10.1016/J.NEURON.2015.07.002/ATTACHMENT/459FA0B3-91B1-4759-8487-
876 4FE591E13B04/MMC3.PDF

877 59. Martin L, Andreassi E, Watson W, Coon C. Stress and animal health: Physiological
878 mechanisms and ecological consequences. *Nat Educ Knowl* (2011) 3:11.

879 60. Alvarenga IC, Panickar KS, Hess H, Mcgrath S. Scientific Validation of Cannabidiol for
880 Management of Dog and Cat Diseases. *Annu Rev Animal Biosc* (2023) 11:227–246.
881 https://doi.org/10.1146/annurev-animal-081122-070236

882 61. Weller JE, Flint HE, Hunt ABG, Ellerby Z, King T. Investigating the effect a single dose of
883 cannabidiol has on measures of stress in cats when being transported in a carrier and meeting a
884 novel person in an unfamiliar environment. *Frontiers in Veterinary Science* (2024)
885 11:1476296. doi: 10.3389/FVETS.2024.1476296/FULL

886 62. Turkanis SA, Karler R. Cannabidiol-caused depression of spinal motoneuron responses in cats.
887 *Pharmacology, biochemistry, and behavior* (1986) 25:89–94. doi: 10.1016/0091-
888 3057(86)90235-2

889 63. Richter G, Hazzah T, Hartsel JA, Eades J, Hickory B, Makriyannis A. Cannabis sativa: an
890 overview. *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity* (2021)603–624. doi: 10.1016/B978-0-
891 12-821038-3.00038-0

892 64. Haaften K Van, Eichstadt L, Stelow E, MJ B. Effects of a single preappointment dose of
893 gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. *Small*
894 *Animals* (2017) 251:1175–1181.

895 65. Erickson A, Harbin K, Macpherson J, Rundle K, Overall KL. A review of pre-appointment
896 medications to reduce fear and anxiety in dogs and cats at veterinary visits. *The Canadian*
897 *Veterinary Journal* (2021) 62:952. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8360309/
898 [Accessed February 13, 2025]

899 66. Pankratz KE, Ferris KK, Griffith EH, Sherman BL. Use of single-dose oral gabapentin to
900 attenuate fear responses in cage-trap confined community cats: a double-blind, placebo-
901 controlled field trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2018) 20:535–543. doi:
902 10.1177/1098612X17719399/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1098612X17719399-
903 FIG4.JPEG

904 67. Eagan BH, van Haaften K, Protopopova A. Daily gabapentin improved behavior modification
905 progress and decreased stress in shelter cats from hoarding environments in a double-blind
906 randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of the American Veterinary Medical*
907 *Association* (2023) 261:1305–1315. doi: 10.2460/JAVMA.23.01.0044

908 68. Papageorgiou V, Ververidis C, Mylonakis ME, Savvas I, Kazakos G. Orally administered
909 gabapentin and alprazolam induce comparable levels of anxiolysis and sedation in cats.
910 *Journal of the American Veterinary Medical Association* (2024) 262:904–908. doi:
911 10.2460/JAVMA.23.11.0660

69. van Haaften KA, Eichstadt Forsythe LR, Stelow EA, Bain MJ. Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. *Journal of the American Veterinary Medical Association* (2017) 251:1175–1181. doi: 10.2460/JAVMA.251.10.1175

70. Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, Wratten J, Douglas L, Dolphin AC. Functional biology of the alpha(2)delta subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends in pharmacological sciences* (2007) 28:220–228. doi: 10.1016/J.TIPS.2007.03.005

71. Siepmann EC, Agnol Gianezini ED, Ruaro ME, Wolfran L, Faria CA, Fukushima FB. Trazodone-gabapentin association increases sedation scores with mild hemodynamic and echocardiographic impact in healthy cats. *Topics in Companion Animal Medicine* (2025) 64:100945. doi: 10.1016/J.TCAM.2024.100945

72. Crowe YC, Groth AD, Billson FM, White J, Coall SM, Yates KL, Premont JE. Gabapentin reduces stress and does not affect ocular parameters in clinically normal cats. *Veterinary ophthalmology* (2022) 25:493–498. doi: 10.1111/VOP.13018

73. Ruviaro Tuleski GL, Silveira MF, Bastos RF, Pscheidt MJGR, Prieto W da S, Sousa MG. Behavioral and cardiovascular effects of a single dose of gabapentin or melatonin in cats: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of feline medicine and surgery* (2022) 24:e524–e534. doi: 10.1177/1098612X221124359

74. Zhang L, Bian Z, Liu Q, Deng B. Dealing With Stress in Cats: What Is New About the Olfactory Strategy? *Frontiers in Veterinary Science* (2022) 9:928943. doi: 10.3389/FVETS.2022.928943

75. Mills DS, Redgate SE, Landsberg GM. A meta-analysis of studies of treatments for feline urine spraying. *PloS one* (2011) 6: doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0018448

76. Pereira JS, Fragoso S, Beck A, Lavigne S, Varejão AS, da Graça Pereira G. Improving the feline veterinary consultation: the usefulness of Feliway spray in reducing cats' stress. *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2016) 18:959–964. doi: 10.1177/1098612X15599420/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1098612X15599420-FIG2.JPEG

77. Endersby S, Billy C, De Jaeger X. Efficacy of a pheromone-impregnated collar in controlling feline problem behaviors, and an assessment of adverse events associated with collar use. *Frontiers in veterinary science* (2024) 11: doi: 10.3389/FVETS.2024.1468634

78. Conti LMC, Champion T, Guberman ÚC, Mathias CHT, Fernandes SL, Silva EGM, Lázaro MA, Lopes ADCG, Fortunato VR. Evaluation of environment and a feline facial pheromone analogue on physiologic and behavioral measures in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2016) 19:165. doi: 10.1177/1098612X15621107

79. Romero Nuñez C, Flores Ortega A, Laura R, Climaco R. Evaluation of the effect of feliway on parametres of parasympathetic actibity in cats . *International Journal of Current Advanced Research* (2020) 9:22682–22685. doi: 10.24327/ijcar.2020

80. Trouillet AC, Moussu C, Poissenot K, Keller M, Birnbaumer L, Leinders-Zufall T, Zufall F,

Chamero P. Sensory Detection by the Vomeronasal Organ Modulates Experience-Dependent Social Behaviors in Female Mice. *Frontiers in Cellular Neuroscience* (2021) 15:32. doi: 10.3389/FNCEL.2021.638800/BIBTEX

81. Kronen PW, Ludders JW, Erb HN, Moon PF, Gleed RD, Koski S. A synthetic fraction of feline facial pheromones calms but does not reduce struggling in cats before venous catheterization. *Veterinary anaesthesia and analgesia* (2006) 33:258–265. doi: 10.1111/J.1467-2995.2005.00265.X

82. Bertoni V, Regaiolli B, Cozzi A, Vaglio S, Spiezio C. Can an Enrichment Programme with Novel Manipulative and Scent Stimuli Change the Behaviour of Zoo-Housed European Wildcats? A Case Study. *Animals : an open access journal from MDPI* (2023) 13: doi: 10.3390/ANI13111762

83. de Azevedo AF, Veronezi TM, Zardo IL, Ferronatto JVB, Franck KR, Spiering AG, Nunes LN, da Costa FVA. Does preappointment gabapentin affect neurological examination findings? A prospective, randomized and blinded study in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2023) 25:1098612X221149384. doi: 10.1177/1098612X221149384

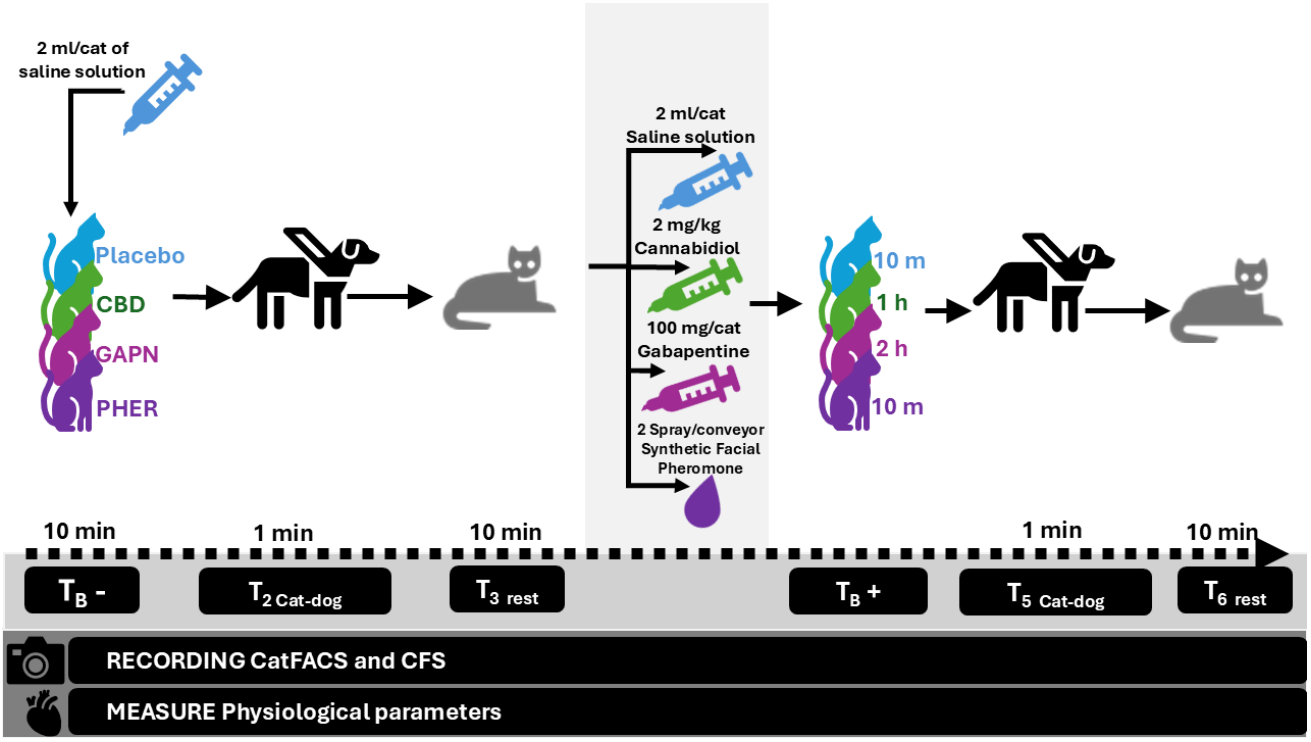
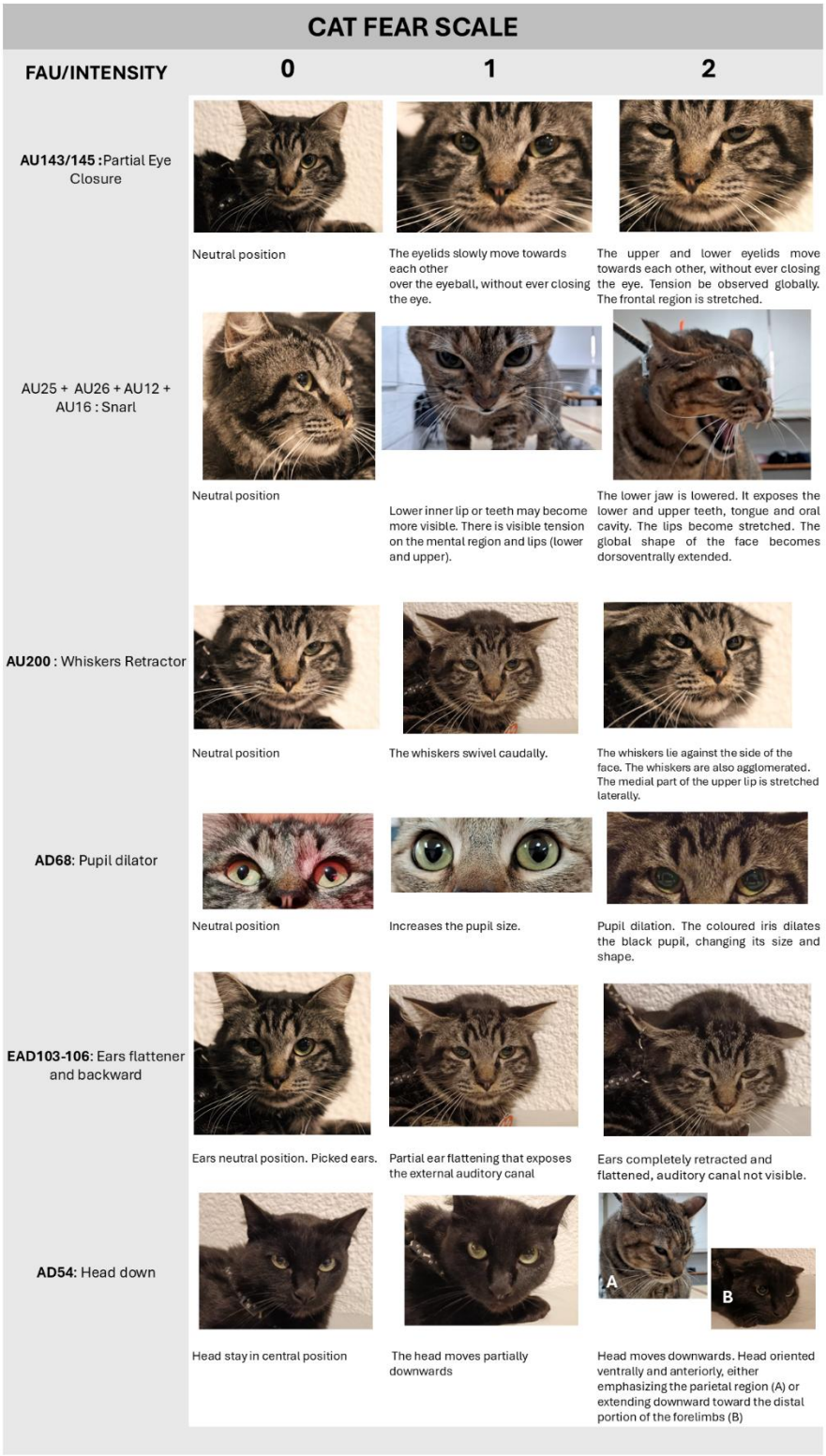


Figure 1: Evaluation times. Diagram illustrating the assessment stages, the experimental groups, and the response variables. Groups (Blue Cat and syringe: saline solution; Green Cat and syringe: Cannabidiol; Pink Cat and Syringe: Gabapentin; Purple cat and syringe: synthetic facial pheromones). Evaluations times (T_{B-}: Basal, $T_{2\ cat\text{-}dog}$: First forced Dog-Cat interaction, $T_{3\ rest}$: First rest, T_{B+}: Neutral after drog administration, $T_{5\ cat\text{-}dog}$: Second forced Dog-Cat interaction and $T_{6\ rest}$: Second rest). Response variables: CatFACS (facial expressions),CFS (Cat Fear Scale) and Physiological parameters.



975

976 **Figura 2**: Cat Fear Scale. Adaptation of Leyhausen's facial ethogram of 'offensive and defensive'
977 mood states (27), the Cat Facial Action Coding System (CatFACS) (11), and the ethogram from the
978 Cat Stress Score (CSS) developed by Kessler & Turner (29). Six categories are illustrated,
979 representing the facial action units (FAUs) with the highest degree of manifestation during negative
980 states. Each category can be scored from 0 to 2, where 0 indicates absence of the expression, 1

indicates moderate expression, and 2 indicates strong presence. Each possible score is individually described.

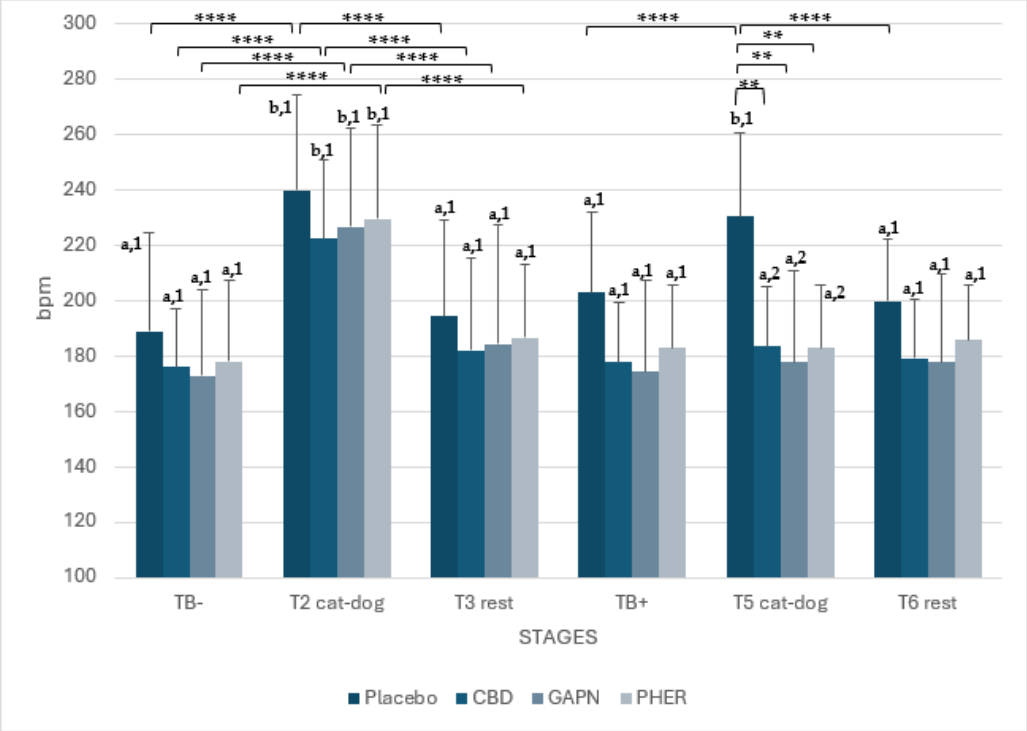
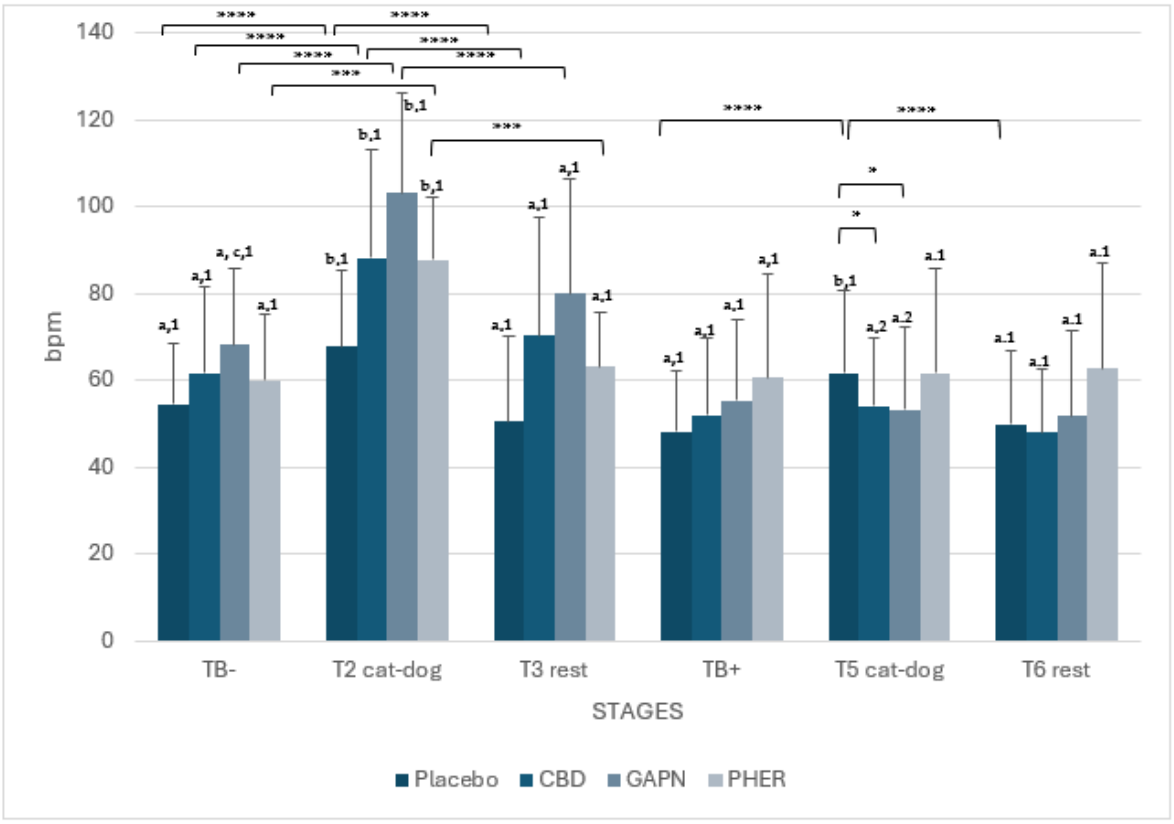


Figure 3. Mean ± SEM of the HR in the four treatments during six stages. a,b: Different literals indicate significant differences ($p < 0.05$) between events (T_{B-},$T_{2\ cat\text{-}dog}$,$T_{3\ rest}$,T_{B+},$T_{5\ cat\text{-}dog}$,$T_{6\ rest}$). 1,2: Different numerals indicate significant differences ($p < 0.05$) between treatments (Placebo, CBD, GAPN, PHER).

**** represents statistically significant differences between events and treatments. ** represents a p-value of 0.0058, indicating statistical significance. Abbreviations of treatments (Placebo: Saline solution, CBD: Cannabidiol, GAPN: Gabapentin, PHER: Synthetic Facial Pheromones); evaluations times (T_{B-}: Basal, $T_{2\ cat\text{-}dog}$: First forced Dog-Cat interaction, $T_{3\ rest}$: First rest, T_{B+}: Neutral after drog administration, $T_{5\ cat\text{-}dog}$: Second forced Dog-Cat interaction and $T_{6\ rest}$: Second rest). Bpm: Number of beats per minute.



995

996

997 **Figure 4.** Mean ± SEM of the RR in the four treatments during six stages. a,b,c: Different literals indicate significant
998 differences ($p < 0.05$) between events (T_{B-},$T_{2\ cat\text{-}dog}$,$T_{3\ rest}$,T_{B+},$T_{5\ cat\text{-}dog}$,$T_{6\ rest}$). 1,2: Different numerals
999 indicate significant differences ($p < 0.05$) between treatments (Placebo, CBD, GAPN, PHER).

1000 **** represents statistically significant differences *(p<0.0001)* between events and treatments. ***
1001 indicates a *p= 0.0004* and * corresponds to *p= 0.0108*. Abbreviations of treatments (Placebo: saline
1002 solution, CBD: Cannabidiol, GAPN: Gabapentin, PHER: Synthetic Facial Pheromones); evaluations
1003 times (T_{B-}: Basal, $T_{2\ cat\text{-}dog}$: First forced Dog-Cat interaction, $T_{3\ rest}$: First rest, T_{B+}: Neutral after drog
1004 administration, $T_{5\ cat\text{-}dog}$: Second forced Dog-Cat interaction and $T_{6\ rest}$: Second rest). Bpm: Number of
1005 breaths per minute.

1006

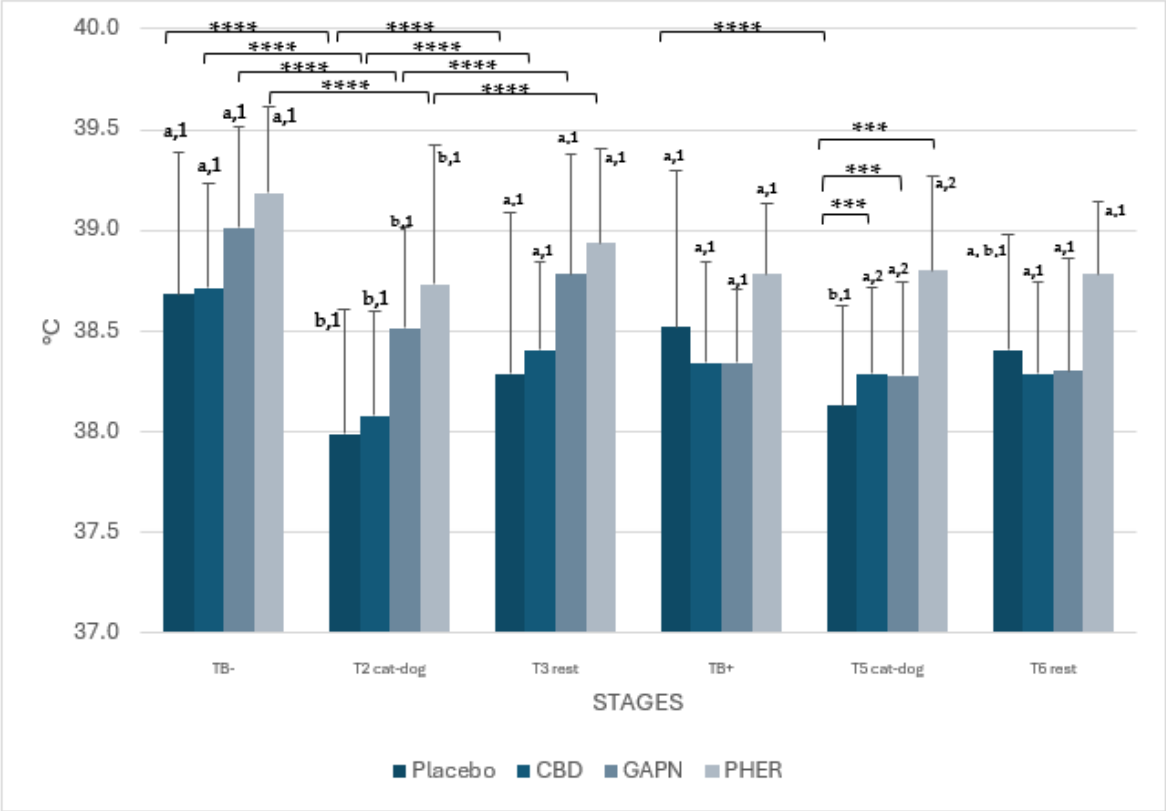


Figure 5. Mean ± SEM of the T_{Rec} in the four treatments during six stages. a,b: Different literals indicate significant differences ($p < 0.05$) between events (T_{B-},$T_{2\ cat\text{-}dog}$,$T_{3\ rest}$,T_{B+},$T_{5\ cat\text{-}dog}$,$T_{6\ rest}$). 1,2: Different numerals indicate significant differences ($p < 0.05$) between treatments (Placebo, CBD, GAPN, PHER).

**** represents statistically significant differences (*p<0.0001)* and *** denotes a difference between events and treatments whit *p=0.0002*. Abbreviations of treatments (Placebo:saline solution, CBD: Cannabidiol, GAPN: Gabapentin, PHER: Synthetic Facial Pheromones); evaluations times (T_{B-}: Basal negativo, $T_{2\ cat\text{-}dog}$: First forced Dog-Cat interaction, $T_{3\ rest}$: First rest, T_{B+}: Neutral after drog administration, $T_{5\ cat\text{-}dog}$: forced negative Dog-Cat interaction and $T_{6\ rest}$: Second rest). °C: Degree centigrade.

Table 1. Media and standard error of the mean (SEM) of the FAU scores in the four experimental groups across the six events

FAU	Grupo	T_{B-}	$T_{2\ cat\text{-}dog}$	$T_{3\ rest}$	T_{B+}	$T_{5\ cat\text{-}dog}$	$T_{6\ rest}$	*P-value*
AU25/ AU26	Placebo (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.10^{a,1}$	*P <0.0001*

	CBD (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.08^{a,1}	0 ± 0.05^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	GAPN (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.08^{a,1}	0 ± 0.06^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	PHER (n=20)	0 ± 0^{a,b,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.09^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.0001*	*P > 0.05*	
AU200	Placebo (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	GAPN (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	PHER (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.10^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P < 0.0001*	*P > 0.05*	
AD68	Placebo (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	GAPN (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	PHER (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.09^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P < 0.0001*	*P > 0.05*	
AD54	Placebo (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*

	CBD (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.08^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	GAPN (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.09^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	PHER (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.11^{a,b,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P= 0.0014*	*P > 0.05*	
AD19/190	Placebo (n=20)	0 ± 0.09^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.10^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0.10^{a,1}	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	0 ± 0.09^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.06^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	GAPN (n=20)	0 ± 0.08^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.05^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	PHER (n=20)	0 ± 0.11^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.09^{a,1}	0 ± 0.11^{a,b,1}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P < 0.0001*	*P > 0.05*	
AD137/37	Placebo (n=20)	0 ± 0.08^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.09^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0.09^{a,1}	*P =0.0014*
	CBD (n=20)	0 ± 0.06^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	GAPN (n=20)	0 ± 0.05^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	PHER (n=20)	0 ± 0.05^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.09^{a,1}	0 ± 0.10^{a,b,1}	0 ± 0.10^{a,1}	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P < 0.0001*	*P > 0.05*	
EAD105/EAD106	Placebo (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{b,1}	*P <0.0001*

	CBD (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	GAPN (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,2}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
	PHER (n=20)	0 ± 0^{a,1}	1.0 ± 0^{b,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0^{a,1}	0 ± 0.10^{a,b,1}	0 ± 0^{a,1}	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P <0.0001*	*P > 0.05*	

^{a,b,c} Different literals indicate significant differences ($p < 0.05$) between events (T_B -,$T_{2\ cat\text{-}dog}$,$T_{3\ rest}$,T_{B+},$T_{5\ cat\text{-}dog}$,$T_{6\ rest}$).

^{1,2} Different numerals indicate significant differences ($p < 0.05$) between treatments (Placebo, CBD, GAPN, PHER).

Bold *p*-values represent statistically significant differences between events and treatments.

Abbreviations of treatments (Placebo: Solución salina, CBD: Cannabidiol, GAPN: Gabapentin, PHER: Synthetic Facial Pheromones; evaluations times (T_{B-}: Basal negativo, $T_{2\ cat\text{-}dog}$: First negative Dog-Cat interaction, $T_{3\ rest}$: First rest, T_{B+}: Neutral after drog administration, $T_{5\ cat\text{-}dog}$: Second negative Dog-Cat interaction and $T_{6\ rest}$: Second rest

Table 6. Mean and standard error of the mean (SEM) of the CFS scores in the four experimental groups across the six events

	Grupo	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6	*P-value*
	Placebo (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.67 \pm 0.04^{b,1}$	$0.16 \pm 0.02^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.67 \pm 0.03^{b,1}$	$0.16 \pm 0.02^{a,1}$	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.67 \pm 0.04^{b,1}$	$0.16 \pm 0.02^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.02^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	GAPN (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.67 \pm 0.03^{b,1}$	$0.25 \pm 0.02^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.02^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	PHER| (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.67 \pm 0.04^{b,1}$	$0.16 \pm 0.02^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0.50 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0.01^{a,1}$	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P <0.0001*	*P > 0.05*	

[a,b] Different literals indicate significant differences ($p < 0.05$) between events (T_{B-},$T_{2\ cat\text{-}dog}$,$T_{3\ rest}$,T_{B+},$T_{5\ cat\text{-}dog}$,$T_{6\ rest}$).

[1,2] Different numerals indicate significant differences ($p < 0.05$) between treatments (Placebo, CBD, GAPN, PHER).

Bold *p*-values represent statistically significant differences between events and treatments. Abbreviations of treatments (Placebo: Saline solution, CBD: Cannabidiol, GAPN: Gabapentin, PHER: Synthetic Facial Pheromones; evaluations times (T_{B-}: Negative basaline, $T_{2\ cat\text{-}dog}$: First negative Dog-Cat interaction, $T_{3\ rest}$: First rest, T_{B+}: Neutral after drog administration, $T_{5\ cat\text{-}dog}$: Second negative Dog-Cat interaction and $T_{6\ rest}$: Second rest**.**

Se observaron diferencias en la frecuencia de presentación de las UAF valoradas en los gatos entre los grupos experimentales y durante los tiempos de evaluación. Al menos, 27 de 48 UAF mostraron diferencias significativas (*P< 0.*0001) en la frecuencia de presentación. En general, los puntajes para CatFACS del grupo control mantuvieron un incremento en la presentación durante los tiempos experimentales ($T_{1er\ fear}$ y $T_{2do\ fear}$) en contraste con los grupos CBD, GABA, FFS; en los que se registró el mismo comportamiento exclusivamente para el $T_{2do\ fear}$ (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Mediana y error estándar de la media (SEM) de las puntuaciones de las UAF en los cuatro grupos experimentales durante los seis eventos

UAF	Grupo	T_{Basal+}	$T_{1er\ fear}$	$T_{1er\ rest}$	T_{Basal-}	$T_{2do\ fear}$	$T_{2do\ rest}$	*P-value*
AU143 /AU145	Control (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.05^{b,1}$	$1.0 \pm 0.09^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{a,1}$	*P = 0.0014*
	CBD (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.09^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.05^{b,1}$	$0 \pm 0.09^{b,2}$	$1.0 \pm 0.11^{a,1}$	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.05^{b,1}$	$0 \pm 0.09^{b,2}$	$1.0 \pm 0.11^{a,1}$	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{a,1}$	$1.0 \pm 0.05^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.11^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{a,1}$	*P = 0.0049*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P =0.0014*	*P > 0.05*	
AU5	Control (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	$0 \pm 0.05^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	$0 \pm 0.05^{a.1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.10^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.0001*	*P > 0.05*	
AU25	Control(n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.10^{a,1}$	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.08^{a,1}$	$0 \pm 0.05^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.08^{a,1}$	$0 \pm 0.06^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,b,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.0001*	*P > 0.05*	
AU26	Control (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.10^{a,1}$	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.08^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.08^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.08^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*

P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.0001*	*P > 0.05*	
AU200	Control (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.10^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P < 0.0001*	*P > 0.05*	
AD68	Control (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P < 0.0001*	*P > 0.05*	
EAD101	Control (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.08^{a,1}$	$1.0 \pm 0.08^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.08^{a,1}$	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.06^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{a,2}$	$0 \pm 0.10^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{a,1}$	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.08^{a,1}$	$1.0 \pm 0.11^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{a,1}$	$1.0 \pm 0.11^{a,1}$	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.08^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{a,1}$	$0 \pm 0.06^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{a,1}$	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
EAD102	Control (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.10^{a,1}$	$0.50 \pm 0.11^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0.50 \pm 0.11^{a,b,1}$	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.08^{a,1}$	$0 \pm 0.06^{b,c,2}$	$0 \pm 0.06^{b,c,2}$	$0 \pm 0.06^{a,1}$	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.10^{a,1}$	$0 \pm 0.06^{b,1}$	$0 \pm 0.06^{b,2}$	$0 \pm 0.06^{b,1}$	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.09^{a,1}$	$0 \pm 0.08^{b,1}$	$0 \pm 0.08^{b,1}$	$0 \pm 0.08^{a,1}$	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
EAD103	Control (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.05^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.10^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P < 0.0001*	*P > 0.05*	
AD53	Control (n=20)	$1.0 \pm 0.05^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.11^{a,b,1}$	$0 \pm 0.11^{a,b,1}$	$0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0.11^{a,b,1}$	*P <0.0001*

	CBD (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	0 ± 0.06[b,1]	1.0 ± 0.11[a,b,1]	0 ± 0.08[a,b,1]	0 ± 0[b,1]	0 ± 0.08[a,b,1]	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	1.0 ± 0.05[a,1]	0 ± 0.06[b,1]	0.50 ± 0.11[a,b,1]	0 ± 0.06[a,b,1]	0 ± 0[b,1]	0 ± 0.06[a,b.1]	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	0 ± 0.10[b,1]	1.0 ± 0.10[a,b,1]	0 ± 0.11[a,b,1]	0 ± 0.09[b,1]	0 ± 0.11[a,b,1]	*P= 0.0049*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
AD54	Control (n=20)	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0.08[a,2]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0.09[a,2]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0.11[a,b,2]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P= 0.0014*	*P > 0.05*	
AD55 + 56	Control (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	0 ± 0[b,1]	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,b,1]	1.0 ± 0[a,b,1]	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	0 ± 0[b,1]	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	0 ± 0[b,1]	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	0 ± 0[b,1]	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
AD19/ 190	Control (n=20)	0 ± 0.09[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0.10[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0.10[a,1]	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	0 ± 0.09[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0.06[a,2]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	0 ± 0.08[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0.05[a,2]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	0 ± 0.11[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0.09[a,1]	0 ± 0.11[a,b,1]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P < 0.0001*	*P > 0.05*	
AD137 /37	Control (n=20)	0 ± 0.08[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0.09[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0.09[a,1]	*P =0.0014*
	CBD (n=20)	0 ± 0.06[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,2]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	0 ± 0.05[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,2]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	0 ± 0.05[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0.09[a,1]	0 ± 0.10[a,b,1]	0 ± 0.10[a,1]	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P < 0.0001*	*P > 0.05*	
EAD104	Control (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,b,1]	0 ± 0.10[c,1]	0.50 ± 0.11[a,c,1]	1.0 ± 0[b,1]	0.50 ± 0.11[a,c,1]	*P = 0457*
	CBD (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0.09[c,1]	0 ± 0.06[c,1]	0 ± 0.09[c,2]	0 ± 0.06[c,1]	*P= 0.0004*
	GABA (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0.09[c,1]	0 ± 0[c,1]	0 ± 0.09[c,2]	0 ± 0[c,1]	*P <0.0001*

	FFS (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0.06[c,1]	0 ± 0.10[a,b,c,1]	0.50 ± 0.11[a,b,c,1]	0 ± 0.10[a,b,c,1]	*P= 0.0004*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P= 0.0049*	*P > 0.05*	
EAD105	Control (n=20)	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[b,1]	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,2]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,2]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0.10[a,b,1]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P <0.0001*	*P > 0.05*	
EAD106	Control (n=20)	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0.06[a,2]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0.05[a,2]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0.10[a,2]	0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
PValue		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P <0.0001*	*P > 0.05*	
EAD107	Control (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	0 ± 0[b,1]	0 ± 0.09[b,1]	0.50 ± 0.11[a,1]	0 ± 0[b,1]	0.50 ± 0.11[a,b,1]	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	0 ± 0[b,1]	0 ± 0.08[b,1]	0 ± 0.05[a,1]	0 ± 0.05[b,1]	0 ± 0.05[a,b,1]	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	0 ± 0[b,1]	0 ± 0.10[a,1]	0 ± 0.05[a,1]	0 ± 0.05[b,1]	0 ± 0.05[a,b,1]	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	0 ± 0[b,1]	0 ± 0.09[b,1]	0 ± 0.09[a,1]	0 ± 0.10[b,1]	0 ± 0.09[a,b,1]	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
AD58	Control (n=20)	1.0 ± 0.05[a,1]	0 ± 0.06[b,1]	0 ± 0.09[b,1]	0.50 ± 0.11[b,1]	0 ± 0.11[,b,1]	1.0 ± 0.09[b,1]	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	1.0 ± 0.08[a,1]	0 ± 0.05[b,1]	0 ± 0.10[b,1]	0 ± 0.05[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[b,1]	*P= 0.0001*
	GABA (n=20)	1.0 ± 0.08[a,1]	0 ± 0.08[b,1]	0 ± 0.06[b,1]	0 ± 0[b,1]	0 ± 0[a,1]	0 ± 0[b,1]	*P= 0.0024*
	FFS (n=20)	1.0 ± 0.08[a,b,1]	0 ± 0.05[b,1]	0 ± 0.09[b,1]	0 ± 0.10[b,1]	0 ± 0.10[a,b,1]	0 ± 0.10[b,1]	*P= 0.0469*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
AD 61 + 62	Control (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,1]	0 ± 0.10[b,1]	1.0 ± 0.11[a,1]	1.0 ± 0[,a,1]	1.0 ± 0[a,1]	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,1]	0 ± 0.10[b,1]	0 ± 0.08[b,1]	0 ± 0[b,1]	0 ± 0[b,1]	*P= 0.0001*
	GABA (n=20)	1.0 ± 0[a,1]	1.0 ± 0[a,1]	0 ± 0.11[b,1]	0 ± 0.06[b,1]	0 ± 0[b,1]	0 ± 0[b,1]	*P= 0.0024*
	FFS (n=20)	1.0 ± 0[a,b,1]	1.0 ± 0[a,1]	0 ± 0.10[b,1]	0 ± 0.11[b,1]	0 ± 0.11[a,b,1]	0 ± 0.10[b,1]	*P= 0.0469*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	

AD 63 + 64	Control (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.08^{a,1}$	$1.0 \pm 0.08^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.08^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0.05^{b,1}$	$0 \pm 0.05^{b,1}$	*P= 0.0001*
	GABA (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.06^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0.05^{b,1}$	$0 \pm 0.05^{b,1}$	*P= 0.0024*
	FFS (n=20)	$1.0 \pm 0^{a,b,1}$	$1.0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.06^{a,1}$	$0 \pm 0.06^{b,1}$	$0 \pm 0.11^{a,b,1}$	$0 \pm 0.10^{b,1}$	*P= 0.0469*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
AD40	Control (n=20)	$1.0 \pm 0.09^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.08^{b,1}$	$0 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0.50 \pm 0.11^{b,1}$	*P= 0.0049*
	CBD (n=20)	$1.0 \pm 0.10^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	*P= 0.0475*
	GABA (n=20)	$1.0 \pm 0.05^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.05^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	$1.0 \pm 0.09^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.06^{b,1}$	$0 \pm 0.08^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	*P= 0.0049*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	

^{a,b,c} Literales diferentes indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre eventos (T_{Basal+}, $T_{1er\ fear}$, $T_{1er\ rest}$, T_{Basal-}, $T_{2do\ fear}$, $T_{2do\ rest}$).

^{1,2} Numerales diferentes indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre tratamientos (Control, CBD, GABA, FFS).

***p*-values en negritas** representan diferencias estadísticamente significativas entre eventos y tratamientos. Abreviaciones de tratamientos (Control: Solución salina, CBD: Cannabidiol, GABA: Gabapentina, FFS: Feromonas Faciales Sintéticas; Tiempos de evaluación (T_{Basal+}: Basal negativo, $T_{1er\ fear}$: Primera interacción negativa, $T_{1er\ rest}$: Primer reposo, T_{Basal-}: Basal negativo, $T_{2do\ fear}$: Segunda interacción negativa y $T_{2do\ rest}$: Segundo reposo.

9.2.1 Rostro Superior (UA)

AU143/145 manifestaron ausencia en T_{Basal+} para todos los grupos y $T_{1er\ fear}$. Únicamente para los grupos CBD y GABA.

Por el contrario, AU5 registró mayor frecuencia de presentación entre los individuos de todos los grupos durante $T_{1er\ fear}$ al comparar con T_{Basal} +. Restableciendo su ausencia en los tiempos de recuperación y T_{Basal-}. Durante $T_{2do\ fear}$ el grupo control y FFS persistieron con la manifestación de AU5, lo cual fue diferente (*P < 0.0001*) en los grupos CBD y GABA.

No se observó ninguna diferencia entre grupos experimentales y tiempos de valoración para la codificación AU47.

9.2.2 Descriptores de Acción Auricular

El análisis mostró diferencias significativas para los 7 EADs (*P < 0.0001).* En las codificaciones EAD101, EAD102, EAD104, EAD107 el comportamiento fue ausente durante $T_{1er\ fear}$ y $T_{2do\ fear}$ sin manifestar diferencias entre grupos; a excepción de EAD104 donde se registró la ausencia a partir del $T_{1er\ rest}$ y persistió hasta el final de la fase experimental, exhibiendo diferencias entre los grupos CBD y GABA durante $T_{2do\ fear}$

Por otra parte, las codificaciones restantes como EAD103, EAD105 y EAD106 se comportaron distinto al registrar mayor frecuencia en presentación durante $T_{1er\ fear}$ para todos los grupos. Durante $T_{2do\ fear}$ únicamente el grupo control persistió, ya que los grupos CBD, GABA y FFS exhibieron ausencia en la manifestación de EAD103 y EAD106. En el caso de EAD105, el grupo FFS también manifestó una mayor frecuencia de presentación (0 ± 0.10) durante $T_{2do\ fear}$, al igual que el grupo control.

9.2.3 Rostro inferior AUs

AU25 Y AU26 exhibieron mayor presentación durante $T_{1er\ fear}$ y $T_{2do\ fear}$ al comparar con T_{Basal+}. Retornando a la ausencia en los periodos de recuperación y T_{Basal-}. Los grupos CBD, GABA y FFS mantuvieron la ausencia de manifestación significativamente (*P < 0.001)* durante $T_{2do\ fear,}$ ya que exclusivamente el grupo control mantuvo la exhibición de dichas codificaciones.

No se observó ninguna diferencia significativa entre grupos experimentales y tiempos de valoración para las codificaciones AU109/110, AU12, AU16, AU17, AU118 y AU27.

9.2.4 Vibrisas AUs

Solo AU200 registró modificaciones significativas en la frecuencia. Todos los grupos registraron presentación durante $T_{1er\ fear}$ reestableciendo su ausencia para los tiempos de evaluación restantes. A excepción del grupo control, el cual replicó el incremento de presentación durante $T_{2do\ fear}$ (1.0 ± 0) (*P < 0.0001)*.

9.2.5 Otros códigos

9.2.5.1 Códigos de cabeza y dirección ocular

Los códigos que representan movimientos de cabeza como AD53, AD55, AD56 y AD58 obtuvieron ponderaciones de ausencia durante los $T_{1er\ fear}$ y $T_{2do\ fear}$ en contraste con el basal, sin reflejar diferencias significativas entre grupos experimentales.

Particularmente, AD54 registró un comportamiento distinto al obtener puntajes más altos de presencia durante los tiempos de interacción ($T_{1er\ fear}$ y $T_{2do\ fear}$), en contraste con el basal y los tiempos de reposo. Durante $T_{2do\ fear}$ los grupos CBD, GABA y FFS mantuvieron una ponderación de ausencia estadísticamente significativa ($P < 0.001$) y exclusivamente el grupo control persistió con la presentación.

En general, para los códigos AD61 al AD64, el grupo control obtuvo ponderaciones de presencia en casi todas las fases experimentales. Por otra parte, los grupos CBD, GABA y FFS exhibieron una estabilidad de presentación en las primeras tres etapas de valoración T_{Basal+}, $T_{1er\ fear}$ y $T_{1er\ rest}$. Así como, una estabilidad en la ausencia durante las últimas tres etapas de valoración T_{Basal-}, $T_{2do\ fear}$ y $T_{2do\ rest}$; sin alcanzar la diferencia significativa entre grupos.

No se observó ninguna diferencia significativa entre grupos experimentales y tiempos de valoración para las codificaciones AD51, AD52 y AD57.

9.2.5.2 Códigos de comportamiento

Se observaron ponderaciones significativas de presencia en AD68, AD137/37 y AD19/190 (1.0 ± 0) durante $T_{1er\ fear}$ en todos los grupos al comparar con T_{Basal+}. El grupo control mantuvo este comportamiento durante $T_{2do\ fear,}$ y los grupos CBD, GABA y FFS registraron ponderaciones de ausencia; por lo que se observaron diferencias entre grupos ($P < 0.0001$). Los valores incrementados reestablecieron su ausencia durante los periodos de reposo.

Finalmente, AD40 registró ausencia en todas las etapas experimentales de los cuatro grupos a excepción de T_{Basal+}.

Se obtuvieron correlaciones positivas entre las 48 UAF y los parámetros cardiorrespiratorios de los grupos control (Anexo 5), CBD (Anexo 6), GABA (Anexo 7) y FFS (Anexo 8) con diferencias estadísticamente significativas (p <0.0001). En general, se observó una correlación fuerte entre todas las variables de todos los grupos.

9.2.6 Escala de intensidad de expresiones de miedo en gato doméstico

El comportamiento constante observado reflejó puntajes más elevados de CFS (2.0 ± 0) en casi todos los rubros de la escala de miedo (5/6) durante el primer tiempo de interacción ($T_{1er\ fear}$) para todos los grupos experimentales, en comparación con el $T_{Basal+.}$ Esta intensidad se repitió en el $T_{2do\ fear}$ solamente en el grupo control, ya que los grupos farmacológicos (CBD, GABA y

FFS) exhibieron una intensidad leve. Los puntajes de intensidad más altos disminuyeron hasta reestablecer su nivel inicial en los periodos de reposo y T_{Basal} (Ver Tabla 2).

Se obtuvieron correlaciones positivas entre los puntajes de CFS y los parámetros cardiorrespiratorios de los grupos control (Tabla 3), CBD (Tabla 4), GABA (Tabla 5) y FFS (Tabla 6) con diferencias estadísticamente significativas (p <0.0001). En general, se observó una correlación fuerte entre todas las variables de todos los grupos.

Tabla 2. Mediana y error estándar de la media (SEM) de las puntuaciones de CFS en los cuatro grupos experimentales durante los seis eventos

	Grupo	T_{Basal+}	$T_{1er\ fear}$	$T_{1er\ rest}$	T_{Basal-}	$T_{2do\ fear}$	$T_{2do\ rest}$	*P-value*
	Control (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.67 \pm 0.04^{b,1}$	$0.16 \pm 0.02^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.67 \pm 0.03^{b,1}$	$0.16 \pm 0.02^{a,1}$	*P <0.0001*
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.67 \pm 0.04^{b,1}$	$0.16 \pm 0.02^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.02^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.67 \pm 0.03^{b,1}$	$0.25 \pm 0.02^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.02^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P <0.0001*
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.67 \pm 0.04^{b,1}$	$0.16 \pm 0.02^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0.50 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0.01^{a,1}$	*P <0.0001*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P <0.0001*	*P > 0.05*	

^{a,b,c} Literales diferentes indican diferencias significativas (p < 0.05) entre eventos (T_{Basal+}, $T_{1er\ fear}$, $T_{1er\ rest}$, T_{Basal-}, $T_{2do\ fear}$, $T_{2do\ rest}$).

^{1,2} Numerales diferentes indican diferencias significativas (p < 0.05) entre tratamientos (Control, CBD, GABA, FFS).

***p*-values en negritas** representan diferencias estadísticamente significativas entre eventos y tratamientos. Abreviaciones de tratamientos (Control: Solución salina, CBD: Cannabidiol, GABA: Gabapentina, FFS: Feromonas Faciales Sintéticas; Tiempos de evaluación (T_{Basal+}: Basal negativo, $T_{1er\ fear}$: Primera interacción negativa, $T_{1er\ rest}$: Primer reposo, T_{Basal-}: Basal negativo, $T_{2do\ fear}$: Segunda interacción negativa y $T_{2do\ rest}$: Segundo reposo.

Tabla 3. Matriz de correlación grupo control "Solución salina"

	T_{Rec}	FC	FR	AU143	AU27	AU200	AD68	EAD103	AD54
T_{Rec}	1								
FC	0.997	1							
	P < 0.0001								
FR	0.998	0.996	1						
	P < 0.0001	*P < 0.0001*							
AU143	0.907	0.906	0.903	1					
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*						
AU27	0.828	0.828	0.826	0.889	1				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*					
AU200	0.817	0.818	0.814	0.901	0.987	1			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*				
AD68	0.928	0.930	0.928	0.953	0.868	0.880	1		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*			
EAD105	0.822	0.823	0.819	0.896	0.991	0.994	0.875	1	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*		
AD54	0.828	0.828	0.826	0.889	1	0.987	0.868	0.991	1
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	

Abreviaciones de variables de estudio ($T_{REC:}$ Temperatura rectal, FC: Frecuencia Cardiaca, FR: Frecuencia Respiratoria, AU143: cierre ocular, AU27: descenso mandíbula, AU200: retracción de vibrisas, AD68: Dilatación pupilar, EAD105: Aplanamiento de orejas y AD54: Inclinación de cabeza).

Tabla 4. Matriz de correlación del grupo CBD "Cannabidiol"

	T_{Rec}	FC	FR	AU143	AU27	AU200	AD68	EAD103	AD54
T_{Rec}	1								
FC	0.995	1							
	P < 0.0001								
FR	0.997	0.997	1						
	P < 0.0001	*P < 0.0001*							
AU143	0.794	0.801	0.796	1					
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*						
AU27	0.646	0.648	0.646	0.806	1				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*					
AU200	0.671	0.673	0.672	0.832	0.959	1			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*				
AD68	0.810	0.815	0.811	0.974	0.792	0.816	1		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*			
EAD105	0.658	0.660	0.659	0.819	0.978	0.980	0.804	1	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*		
AD54	0.646	0.648	0.646	0.806	1	0.959	0.792	0.978	1
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	

Abreviaciones de variables de estudio ($T_{REC:}$ Temperatura rectal, FC: Frecuencia Cardiaca, FR: Frecuencia Respiratoria, AU143: cierre ocular, AU27: descenso mandíbula, AU200: retracción de vibrisas, AD68: Dilatación pupilar, EAD105: Aplanamiento de orejas y AD54: Inclinación de cabeza).

Tabla 5. Matriz de correlación del grupo "Gabapentina"

	T_{Rec}	FC	FR	AU143	AU27	AU200	AD68	EAD103	AD54
T_{Rec}	1								
FC	0.997	1							
	P < 0.0001								
FR	0.997	0.998	1						
	P < 0.0001	*P < 0.0001*							
AU143	0.800	0.805	0.806	1					
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*						
AU27	0.646	0.647	0.646	0.792	1				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*					
AU200	0.658	0.658	0.658	0.816	0.970	1			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*				
AD68	0.806	0.813	0.814	0.985	0.792	0.803	1		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*			
EAD105	0.659	0.659	0.660	0.815	0.979	0.998	0.804	1	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*		
AD54	0.645	0.647	0.646	0.792	0.999	0.970	0.793	0.980	1
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	

Abreviaciones de variables de estudio ($T_{REC:}$ Temperatura rectal, FC: Frecuencia Cardiaca, FR: Frecuencia Respiratoria, AU143: cierre ocular, AU27: descenso mandíbula, AU200: retracción de vibrisas, AD68: Dilatación pupilar, EAD105: Aplanamiento de orejas y AD54: Inclinación de cabeza).

Tabla 6. Matriz de correlación del grupo FFS "Feromonas Faciales Sintéticas"

	T_{Rec}	FC	FR	AU143	AU27	AU200	AD68	EAD103	AD54
T_{Rec}	1								
FC	0.995	1							
	P < 0.0001								
FR	0.997	0.996	1						
	P < 0.0001	*P < 0.0001*							
AU143	0.856	0.856	0.850	1					
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*						
AU27	0.693	0.695	0.695	0.782	1				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*					
AU200	0.703	0.704	0.705	0.803	0.982	1			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*				
AD68	0.825	0.825	0.823	0.946	0.828	0.850	1		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*			
EAD105	0.727	0.727	0.727	0.841	0.952	0.967	0.868	1	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*		
AD54	0.716	0.716	0.718	0.821	0.967	0.981	0.858	0.983	1
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	

Abreviaciones de variables de estudio ($T_{REC:}$ Temperatura rectal, FC: Frecuencia Cardiaca, FR: Frecuencia Respiratoria, AU143: cierre ocular, AU27: descenso mandíbula, AU200: retracción de vibrisas, AD68: Dilatación pupilar, EAD105: Aplanamiento de orejas y AD54: Inclinación de cabeza).

.

9.3 CAPÍTULO VI

Resultados de la fase IV: Comportamiento y lenguaje corporal durante el diagnóstico del miedo en gatos domésticos: empleo de cannabidiol, gabapentina y feromonas faciales sintéticas como sustancias mitigadoras.

9.3.1 Conductas

Se encontraron diferencias significativas *(P < 0.0001)* entre tiempos y grupos en al menos 18 de las 56 conductas valoradas. En general, los puntajes para los comportamientos del grupo control mantuvieron un incremento en la presentación durante los tiempos experimentales ($T_{1er\ fear}$ y $T_{2do\ fear}$) en contraste con los grupos CBD, GABA, FFS; en los que se registró el mismo comportamiento exclusivamente para el $T_{1er\ fear}$ (Ver Tabla 7). A excepción de conductas como dormir, descansar y olisquear; las cuales se manifestaron únicamente en los tiempos basales (T_{Basal+} T_{Basal-}) y de reposo ($T_{1er\ rest}$ y $T_{2do\ rest}$).

Se obtuvieron correlaciones positivas y fuertes entre los resultados de los 18 comportamientos y los parámetros cardiorrespiratorios de los grupos Control (Anexo 9), CBD (Anexo 10), GABA (Anexo 11) y FFS (Anexo 12) con diferencias estadísticamente significativas (p <0.0001).

Tabla 7. Mediana y error estandar de la media (SEM) de las puntuaciones de las conductas en los cuatro grupos experimentales durante los seis eventos

CONDUCTA	Grupo	T_{Basal+}	$T_{1er\ fear}$	$T_{1er\ rest}$	T_{Basal-}	$T_{2do\ fear}$	$T_{2do\ rest}$	*P-value*
Espalda arqueada	Control (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.08^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.50^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.06^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.11^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	***P <0.0001***	*P > 0.05*	
Evitar	Control (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0.50 \pm 0.11^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	***P = 0.0157***	*P > 0.05*	
Agacharse	Control (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.11^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.06^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P = 0.0004***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.06^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P = 0.0004***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.06^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.08^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P = 0.0004***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,b,1}$	$1.0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.11^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P = 0.0049***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	***P = 0.015***	*P > 0.05*	
Brincar	Control (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0.50 \pm 0.11^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P = 0.015***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$0.50 \pm 0.11^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.08^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,b,1}$	***P = 0.015***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P = 0.047***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.11^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.11^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	*P > 0.05*
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
Retroceder	Control (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.08^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P = 0.0014***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P = 0.0004***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P = 0.0004***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,b,1}$	***P = 0.0014***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
Congelamiento	Control (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.10^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	***P = 0.0049***	*P > 0.05*	
Ocultarse	Control (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.11^{b,1}$	$0 \pm 0.08^{a,1}$	$0 \pm 0.10^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P = 0.047***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0.11^{a,b1}$	$0 \pm 0^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P = 0.047***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.11^{b,1}$	$0 \pm 0.06^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***

	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.11^{b,1}$	$0 \pm 0.09^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.10^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	***P = 0.047***	*P > 0.05*	
Lamer belfos	**Control (n=20)**	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.06^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.09^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,2}$	$0 \pm 0.09^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.09^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.09^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.10^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	***P = 0.0049***	*P > 0.05*	
Descanso	**Control (n=20)**	$1.0 \pm 0.10^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.09^{a,1}$	$1.0 \pm 0.09^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.10^{a,1}$	***P = 0.0049***
	CBD (n=20)	$1.0 \pm 0.11^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.09^{a,1}$	$1.0 \pm 0.08^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,b,1}$	$1.0 \pm 0.09^{a,1}$	***P = 0.0014***
	GABA (n=20)	$1.0 \pm 0.10^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.09^{a,1}$	$1.0 \pm 0.06^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,b,1}$	$1.0 \pm 0.09^{a,1}$	***P = 0.0004***
	FFS (n=20)	$1.0 \pm 0.11^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0.11^{a,b,1}$	$1.0 \pm 0.06^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,b,1}$	$1.0 \pm 0.11^{a,1}$	***P = 0.0004***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
Piloerección	**Control (n=20)**	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.06^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.09^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.10^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	***P= 0.0004***	*P > 0.05*	
Retirarse	**Control (n=20)**	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P= 0.047***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.06^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P= 0.047***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.06^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P= 0.0014***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.11^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.10^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P= 0.0014***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
Dormir	**Control (n=20)**	$0 \pm 0.09^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0.50 \pm 0.11^{a,b,1}$	$1.0 \pm 0.05^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0.50 \pm 0.11^{a,b,1}$	***P <0.0001***
	CBD (n=20)	$0.50 \pm 0.11^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{a,b,1}$	$1.0 \pm 0.05^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.09^{a,b,1}$	***P <0.0001***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0.09^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0.50 \pm 0.11^{a,b,1}$	$1.0 \pm 0.05^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.11^{a,b,1}$	***P <0.0001***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0.09^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.11^{a,1}$	$1.0 \pm 0.05^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{a,b,1}$	***P <0.0001***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
Mirada fija	**Control (n=20)**	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.06^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.08^{a,2}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0.50 \pm 0.11^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P <0.0001***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	***P =0.0004***	*P > 0.05*	
Movimiento pendulante de cola	**Control (n=20)**	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{b,1}$	***P =0.0157***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.06^{a,b,1}$	***P =0.0475***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.06^{a,b,1}$	***P =0.0157***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.11^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,b,1}$	$0 \pm 0.10^{a,b,1}$	***P =0.0475***

P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
Tremor/temblar	**Control (n=20)**	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0.09^{a,b,1}$	***P = 0.0157***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.11^{a,b,1}$	$0 \pm 0.06^{a,1}$	$0 \pm 0.11^{a,b,1}$	***P= 0.0157***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.11^{a,b,1}$	$0 \pm 0.05^{a,b,1}$	$0.50 \pm 0.11^{a,b,1}$	***P= 0.0475***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.11^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,b,1}$	$0 \pm 0.10^{a,b,1}$	$0 \pm 0.10^{a,b,1}$	***P= 0.0475***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
Vocalización	**Control (n=20)**	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.11^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P= 0.0004***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.11^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P= 0.0049***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P= 0.0049***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.87^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.11^{a,b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	***P= 0.0041***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	
Mirar	**Control (n=20)**	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0.05^{b,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	***P <0.0001***
	CBD (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.10^{a,2}$	$0 \pm 0.08^{a,2}$	***P <0.0001***
	GABA (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0 \pm 0.10^{a,2}$	$0 \pm 0.06^{a,2}$	***P <0.0001***
	FFS (n=20)	$0 \pm 0^{a,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$1.0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{a,1}$	$0.50 \pm 0.11^{a,b,1}$	$0 \pm 0.10^{a,1}$	***P <0.0001***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	***P= 0.0475***	***P= 0.0004***	
Olisquear	**Control (n=20)**	$1.0 \pm 0.09^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.08^{b,1}$	$0 \pm 0.10^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0.50 \pm 0.11^{b,1}$	***P= 0.0049***
	CBD (n=20)	$1.0 \pm 0.10^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.09^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	***P= 0.0475***
	GABA (n=20)	$1.0 \pm 0.05^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.05^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	***P <0.0001***
	FFS (n=20)	$1.0 \pm 0.09^{a,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0.06^{b,1}$	$0 \pm 0.08^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	$0 \pm 0^{b,1}$	***P= 0.0049***
P-Value		*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	

^{a,b,c} Literales diferentes indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre eventos (T_{Basal+}, $T_{1er\ fear}$, $T_{1er\ rest}$, T_{Basal-}, $T_{2do\ fear}$, $T_{2do\ rest}$).

^{1,2} Numerales diferentes indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre tratamientos (Control, CBD, GABA, FFS).

***p*-values en negritas** representan diferencias estadísticamente significativas entre eventos y tratamientos. Abreviaciones de tratamientos (Control: Solución salina, CBD: Cannabidiol, GABA: Gabapentina, FFS: Feromonas Faciales Sintéticas; Tiempos de evaluación (T_{Basal+}: Basal negativo, $T_{1er\ fear}$: Primera interacción negativa, $T_{1er\ rest}$: Primer reposo, T_{Basal-}: Basal negativo, $T_{2do\ fear}$: Segunda interacción negativa y $T_{2do\ rest}$: Segundo reposo.

9.3.2 Escala de estrés felino (CSS)

Los resultados obtenidos revelaron diferencias significativas (P<0.0001) en la ponderación de intensidad de la escala CSS entre tiempos experimentales y grupos, resultando mayores puntajes cercanos al rubro de aterrorizado (6.82 ± 0.01) en los tiempos $T_{1er\ fear}$ y $T_{2do\ fear}$. A excepción de los grupos CBD, GABA y FFS que manifestaron menores alteraciones en el $T_{2do\ fear}$, manteniendo valores por debajo de 4.03 ± 0.06, en contraste con el grupo Control que manifestó nuevamente valores cercanos al nivel más alto de intensidad (Ver Tabla 8).

Se obtuvieron correlaciones positivas y fuertes entre los puntajes de CSS y los parámetros cardiorrespiratorios de los grupos Control (Anexo 13), CBD (Anexo 14), GABA (Anexo 15) y FFS (Anexo 16) con diferencias estadísticamente significativas (p <0.0001).

Tabla 8. Promedio y error estándar de la media (SEM) de las puntuaciones de CSS en los cuatro grupos experimentales durante los seis eventos

Grupo	T_{Basal+}	$T_{1er\ fear}$	$T_{1er\ rest}$	T_{Basal-}	$T_{2do\ fear}$	$T_{2do\ rest}$	*P-value*
Control (n=20)	$1.75 \pm 0.03^{a,1}$	$6.83 \pm 0.01^{b,1}$	$4.12 \pm 0.02^{c,1}$	$2.11 \pm 0.02^{a,1}$	$6.79 \pm 0.02^{b,1}$	$3.66 \pm 0.03^{c,1}$	***P <0.0000***
CBD (n=20)	$1.71 \pm 0.03^{a,1}$	$6.81 \pm 0.02^{b,1}$	$4.11 \pm 0.03^{c,1}$	$1.40 \pm 0.02^{a,1}$	$3.16 \pm 0.03^{c,2}$	$1.90 \pm 0.02^{a,1}$	***P <0.0001***
GABA (n=20)	$1.69 \pm 0.04^{a,1}$	$6.80 \pm 0.01^{b,1}$	$4.08 \pm 0.02^{c,1}$	$1.39 \pm 0.02^{a,1}$	$3.15 \pm 0.03^{c,2}$	$1.86 \pm 0.02^{a,1}$	***P <0.0001***
FFS (n=20)	$1.70 \pm 0.03^{a,1}$	$6.82 \pm 0.01^{b,1}$	$4.13 \pm 0.03^{c,1}$	$1.51 \pm 0.03^{a,1}$	$4.03 \pm 0.06^{b,c,1}$	$2.83 \pm 0.06^{a,c,1}$	***P <0.0002***
P-Value	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	*P > 0.05*	***P =0.0054***	*P > 0.05*	

^{a,b,c} Literales diferentes indican diferencias significativas (p < 0.05) entre eventos (T_{Basal+}, $T_{1er\ fear}$, $T_{1er\ rest}$, T_{Basal-}, $T_{2do\ fear}$, $T_{2do\ rest}$).

^{1,2} Numerales diferentes indican diferencias significativas (p < 0.05) entre tratamientos (Control, CBD, GABA, FFS).

***p*-values en negritas** representan diferencias estadísticamente significativas entre eventos y tratamientos. Abreviaciones de tratamientos (Control: Solución salina, CBD: Cannabidiol, GABA: Gabapentina, FFS: Feromonas Faciales Sintéticas; Tiempos de evaluación (T_{Basal+}: Basal negativo, $T_{1er\ fear}$: Primera interacción negativa, $T_{1er\ rest}$: Primer reposo, T_{Basal-}: Basal negativo, $T_{2do\ fear}$: Segunda interacción negativa y $T_{2do\ rest}$: Segundo reposo.

10. DISCUSIÓN

10.1 Efecto del estímulo natural sobre la microcirculación superficial

El miedo *per se* desencadena una serie de reacciones neurobiológicas, las cuales se traducen en ajustes fisiológicos, conductuales e incluso cognitivos que buscan compensar el impacto del estímulo adverso para garantizar la supervivencia del organismo. Esto fue observado en el presente estudio durante el $T_{first\ fear}$, en todos los grupos experimentales, al exhibir una reducción significativa ($p < 0.0001$) de la temperatura superficial y rectal; en contraste con el T_{basal} +. Lo cual puede ser resultado de una estrategia de respuesta natural ante estímulos inminentes como la presencia de un depredador. El estado de congelación es una respuesta conductual defensiva que se manifiesta comúnmente bajo estados emocionales negativos como el miedo innato y la ansiedad. Los gatos congelados, exhiben una postura corporal de inmovilización completa que está acompañada por un tono muscular activo como posible medida de acondicionamiento interno para la futura lucha y huida. Lo cual concuerda con las configuraciones en los parámetros cardiopulmonares del presente estudio; ya que, durante $T_{first\ fear}$, se observó una tendencia de incremento en FC y FR en todos los grupos en contraste con T_{basal+}, siendo 240 ± 5.64 lpm ($p < 0.0001$) y 93.80 ± 5.17 rpm ($p < 0.0001$), respectivamente, los valores más altos registrados. Es decir, la hipotermia está acompañada de un incremento en la contracción del músculo cardíaco y liso. De este modo, durante la gestión emocional a nivel cerebral, el estímulo olfativo, auditivo y visual de la presencia del perro es percibido por distintas áreas de acceso que comunican con centros cerebrales superiores como la corteza somatosensorial, corteza cingulada anterior (ACC), corteza prefrontal (PCM), núcleo *accumbens*, entre otros. Al recibir las descargas eléctricas se comunican directa o indirectamente con el centro de gestión emocional; es decir, la amígdala. Dicha estructura analiza y traduce los impulsos nerviosos para reenviar indicaciones inmediatas a centros de respuesta como el PAG [202] y el hipotálamo. En este punto, la población neuronal delimitada en el PAG actúa como centro protagonista al gobernar las alteraciones fisiológicas y conductuales que conducen a la respuesta de congelamiento [94,203]. Particularmente, la región ventrolateral conecta con el termostato hipotalámico para modificar el diámetro vascular de los capilares superficiales y desviar un gran porcentaje del volumen sanguíneo al centro corporal o a la regiones con mayor exigencia durante el estímulo inminente [202]; por lo que, este hecho también sugiere que la presencia del perro podría desplegar estrategias en el gato que garanticen la menor pérdida sanguínea en el caso de sufrir lesiones significativas. Dichos hallazgos se han observado en gatos domésticos sometidos a otros estados emocionales negativos como la ansiedad; por ejemplo, Szenczi [26] reportó la disminución significativa de la temperatura superficial en la ventana

térmica de carúncula lagrimal (hasta 0.222 ± 0.477°C) en gatitos sometidos a aislamiento social. Específicamente, las puntuaciones más bajas de temperatura superficial en rostro superior del presente estudio se reportaron en las ventanas T° ear (32.38 ± 0.29°C) (vena *angularis occuli)* y T° car (*ramus auricularis intermeduis, lateralis y medialis*) (34.93 ± 0.20°C). Como de igual manera, se ha observado en ratas sometidas a contextos de miedo condicionado; en las cuales se manifiesta una tendencia a la baja de la temperatura superficial en la cola y pata [204]. Basándonos en esta evidencia, es posible sugerir que, dentro de la serie de reacciones fisiológicas marcadas por el estado de congelamiento, la disminución de temperatura superficial es un indicador confiable de estados emocionales negativos como el miedo.

Adicionalmente, el incremento en las frecuencias cardiorespiratorias refleja la manifestación simultánea de estrés, mediada por neurotransmisores como glucocorticoides y catecolaminas. Estos compuestos activan los ejes hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) y simpático-adrenomedular (SAM), cuya acción alterna mantiene la actividad motora en estado latente, en preparación para la respuesta de lucha o huida [21] (Ver figura 12). En este sentido, la alteración de los patrones cardiopulmonares también se ha reportado en estudios de gatos domésticos sometidos a desafíos adversos como la sobreestimulación por ruidos recurrentes en la clínica veterinaria; por ejemplo, Furgala [8] observó un incremento en el número de latidos cardiacos (40 lpm) y respiraciones por minuto (10 rpm) en gatos sometidos a un estímulo auditivo que replicaba sonidos como el ladrido de un perro. Dentro de los hallazgos del presente estudio, se obtuvieron fuertes correlaciones (p <0.0001) entre las ventanas térmicas valoradas y los parámetros cardiopulmonares, que permiten establecer una correlación positiva indirectamente proporcional. Particularmente, la correlación observada entre las ventanas térmicas $T°_{left\ nostril}$, $T°_{rigth\ nostril}$ y la frecuencia respiratoria (p <0.0001) permite destacar el efecto térmico local ocasionado por la hiperventilación. Es decir, al igual que la frecuencia cardiaca, las rpm y la tasa de intercambio gaseoso están moduladas por la respuesta de acondicionamiento previo a la lucha y huída; así como, la participación de los ejes HHA y SAM. De este modo, como resultado de la mayor actividad muscular se acumulan residuos como el CO_2, posicionando al organismo en un estado de hipercapnia. La mayor concentración de este residuo es percibida por los barorreceptores ubicados en los cuerpos aórticos, carotídeos y el bulbo raquídeo; estimulando las terminaciones nerviosas hasta desencadenar una respuesta direccionada a los centros respiratorios alojados en el bulbo raquídeo. La participación cuidadosamente sincronizada del área neumotáxico, apnéustica y del ritmo bulbar sufre modificaciones por efecto de la estimulación, e intercambian el ritmo hasta acelerarlo y entrar a un estado de hiperventilación que busca compensar la concentración gaseosa endógena y reducir la acidosis (hipercapnia). Además, de forma alterna, el PAG regula directamente la contracción de los músculos

intercostales y diafragmáticos; por medio del nervio frénico; además de que, el estado de congelamiento inhibe la respuesta motora y ejerce una especie de parálisis en los músculos abdominales que dificultan las espiraciones profundas y las acortan hasta volverlas más frecuentes [205]. Así también, otro ejemplo claro de las respuestas fisiológicas coordinadas, son las diferencias significativas (p <0.0001) obtenidas en la ventana $T\,°_{chest}$ durante $T_{\text{firts fear}}$ que corresponden a un recurso fisiológico peculiar del gato doméstico denominado piloerección. La explicación biológica radica en la secreción aumentada de norepinefrina y epinefrina que, no solo ocasiona la contracción del musculo cardiaco y esquelético, sino también del AMP ubicado en la dermis. La señalización NA desencadena la maquinaria intracelular del músculo liso cutáneo hasta contraerlo. La composición natural de AMP conserva la añadidura de un folículo piloso, que, en respuesta a la contracción, asume una postura erecta o rígida. La piloerección se ha reportado en múltiples estudios de gatos domésticos sometidos a desafíos potenciales como el ruido ambiental [8] y durante la manifestación de estados defensivo-agresivos que conduce al escape [134]; al igual que, en especies distintas como los primates no humanos bajo estímulos adversos de carácter agresivo [132]. Por lo que, la evidencia acumulada con los resultados del presente estudio permite sugerir que la reducción de la temperatura dorsal esta explicada por el volumen incrementado del pelo rígido que limita la transferencia del calor por radiación o conducción entre la piel no glabra y el medio que la rodea.

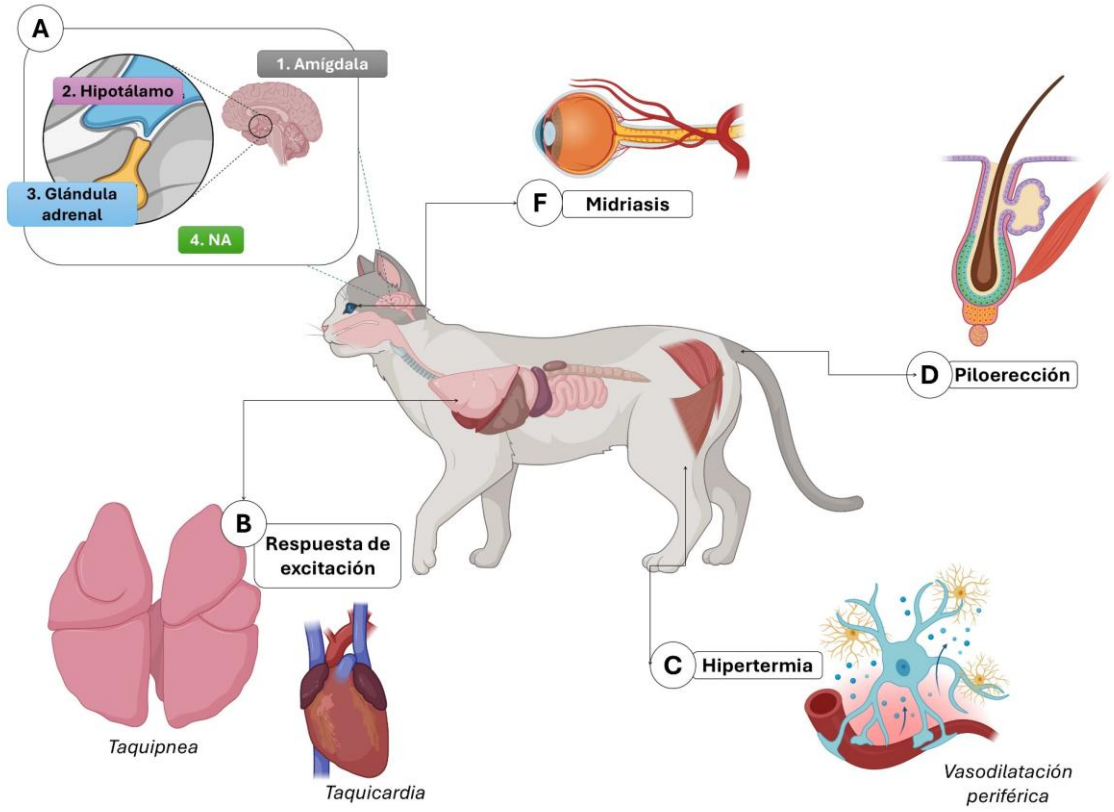


Figura 12. Modificaciones fisiológicas por efecto del miedo. Creada con Biorender en 2024.

Entonces, la respuesta de piloerección, característica en gatos domésticos con miedo, también puede ser interpretada mediante herramientas no invasivas como IRT y proporcionar un indicador confiable y valioso durante la evaluación de estados emocionales negativos. Por esto, la combinación de indicadores fisiológicos permite afianzar la confiabilidad de los resultados obtenidos; y peculiarmente, a través de los hallazgos del presente estudio es posible sugerir la eficacia de una herramienta de diagnóstico no invasiva como la IRT durante la valoración de estados emocionales como el miedo y su asociación con indicadores sólidos como los parámetros cardiopulmonares y patrones conductuales específicos.

De manera exclusiva y contraria, las ventanas $T°_{Upper\ eyeline}$ y $T°_{Lower\ eyeline}$ se comportaron bajo una tendencia de incremento significativo ($p < 0.0001$), exhibiendo un valor máximo de 36.38°C ± 0.21. En este caso, se asocia una contracción muscular fuerte en los músculos *Orbicularis occuli, levator palpebrae y retractor anguli occuli* con el aumento de temperatura superficial. Durante la primera interacción negativa ($T_{first\ fear}$), como parte de los patrones conductuales ofensivos o agresivos en respuesta a la presencia del perro, el gato manifiesta un cierre ocular parcial con tensión evidente en los parpados superior e inferior (Figura 13) que requiere de la contracción de los músculos colindantes; por lo que, se incrementa el volumen sanguíneo local de las ramificaciones *venus angularis occuli* y como resultado se transfiere una mayor cantidad de calor en esta área. Y aunque la evidencia científica que asocie esta expresión facial de cierre ocular con parámetros fisiológicos como la temperatura superficial es limitada, existen reportes que confirman la frecuente manifestación de cierre ocular durante interacciones agonísticas o no afiliativas en gatos domésticos [6].

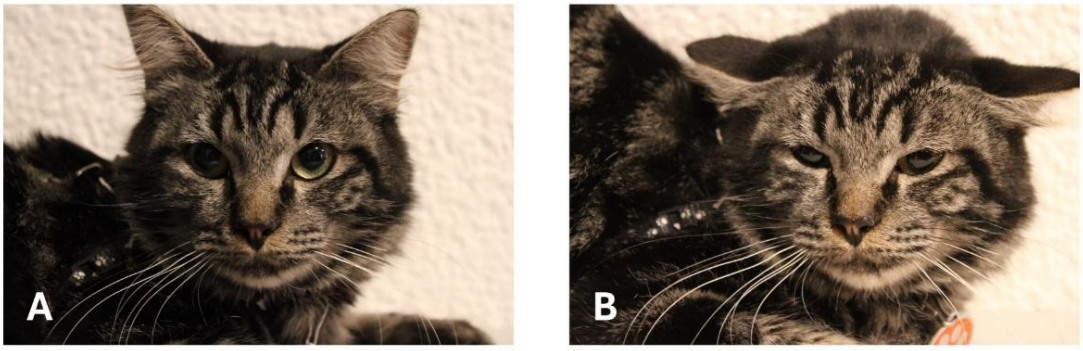


Figura 13. Expresión facial de rostro superior de tiempo basal comparada con tiempos de interacción negativa. En la imagen A: se observa una postura neutral. B: se observa un cierre

ocular parcial con tensión evidente en los músculos *Orbicularis occuli, levator palpebrae y retractor anguli occuli.*

Basándonos en la evidencia, es posible sugerir que la temperatura superficial de ventanas térmicas como la valoradas en el presente estudio en conjunto con los parámetros fisiológicos representan indicadores confiables en la valoración de estados emocionales negativos como el miedo en gatos domésticos.

10.2 Efecto del estímulo natural sobre las expresiones faciales y lenguaje corporal

Las expresiones faciales comunican por medio visual el estado interno del animal permitiendo realizar inferencias que acercan al evaluador a un diagnóstico más certero; por ejemplo, actualmente la evidencia científica respalda la validez y objetividad de escalas de expresiones faciales durante el reconocimiento de emociones como el dolor [15,206–209]. No obstante, el empleo de esta herramienta durante el reconocimiento de otras emociones negativas como el miedo es poco común en la mayoría de las especies, y particularmente en el gato doméstico. Aunque, es bien conocido que el organismo responde con una serie de modificaciones fisiológicas y conductuales por efecto de emociones negativas como el miedo [79]. El impacto de un estímulo inminente en el gato como la presencia del perro, reorganiza la comunicación neuronal optimizando los cambios; como, por ejemplo, hasta reflejar movimientos específicos en los músculos miméticos que se traducen en expresiones faciales [89,210]. Esto se pudo observar en los resultados del presente estudio durante los periodos de interacción interespecífica natural ($T_{1er\ fear}$) de todos los grupos experimentales; ya que, al menos 27 de 48 UAFs registraron modificaciones de ausencia o presencia de forma significativa ($P < 0.001$) en contraste con el T_{Basal+}, además de que, en $T_{1er\ rest}$; es decir, cuando el estímulo se desvanece, se observó un restablecimiento de las expresiones faciales a su postura basal. Estos resultados permiten confirmar la participación de los músculos miméticos, así como del músculo cardíaco y del músculo liso, frente a un estímulo potencial, considerándose una posible vía de comunicación inmediata. En términos generales, la contracción muscular del organismo depende de estímulos neuronales que modifican la carga eléctrica de la membrana muscular, lo que desencadena el reacomodo de las fibras y, en consecuencia, la contracción. El potencial de acción se propaga desde los núcleos cerebrales responsables de la regulación de la respuesta emocional [211]. En otras palabras, los estímulos visuales, auditivos y olfativos procedentes del perro ingresan al cerebro del gato a través de diversas estructuras sensoriales —la retina, la cóclea y el bulbo olfatorio, respectivamente—, recorriendo vías corticales y

subcorticales hasta alcanzar el núcleo emocional, también conocido como amígdala. Durante este trayecto, la información sensorial se transforma en una respuesta motora. La amígdala, a su vez, comparte dicha información con múltiples centros cerebrales superiores involucrados en la gestión emocional, particularmente con regiones donde se localizan las neuronas motoras, como la corteza motora primaria [83,92,202].De hecho, en gatos domésticos se confirma que la estimulación artificial de la CEA ocasiona el incremento de la excitabilidad sináptica en la población neuronal motora ubicada en el núcleo facial [212]. Sin embargo, aunque la evidencia de mapeo cerebral ha confirmado la conexión directa entre la corteza cerebral, el sistema límbico y el núcleo facial motor [102,103,213], se desconocen las rutas neuronales específicas por las cuales se comunican. Hasta ahora, basándonos en la información de primates no-humanos, es posible sugerir una organización topográfica compleja al interior de la corteza cerebral del lóbulo frontal; así como, la corteza cingulada anterior. La dinámica de la musculatura facial superior está gobernada por regiones corticales motoras distintas a las que controlan la musculatura facial inferior. Por ejemplo, se sugiere que los músculos superiores como *orbicularis occuli, retractor anguli occuli lteralis, levator palpebrae*, *corrugator supercilii medialis* reciben proyecciones axónicas desembocadas desde la corteza motora suplementaria (M2) y la corteza motora cingulada rostral (M3), en respuesta a la emisión de señales sensoriales inminentes [214,215]. Lo cual concuerda con los hallazgos del presente estudio, ya que durante $T_{1er\ fear}$, las UAFs que involucran estos músculos como AU143, U145, AU5 incrementaron su presentación significativamente ($P < 0.001$) con respecto a T_{Basal+}. De forma similar, el puntaje en CFS incrementó significativamente (2.0 ± 0). Estas modificaciones también se han observado en contextos no afiliativos. Por ejemplo, Bennet et al. [10] encontraron que AU143/145 están fuertemente asociadas con el miedo, ya que los gatos sometidos a estímulos negativos como enfrentamiento entre congéneres o ambientes hostiles manifestaban consistentemente dichas codificaciones; así también, lo respaldan referenciando el etograma de Leyhausen [198]; en el cual los movimientos palpebrales exhibidos durante estados ofensivos y defensivos abarcan también AU143/145 y AU5. Aunque se ha reportado que, específicamente AU143 también puede manifestarse en contextos afiliativos [10,191]; no obstante, la diferencia contundente podría ser el resto de UAF que se expresan simultáneamente; ya que, cuando AU143 se manifiesta durante contextos afiliativos, está acompañada consistentemente de otras codificaciones como EAD101 y EAD102 [216], las cuales estuvieron significativamente ($P < 0.0001$) ausentes durante $T_{1er\ fear}$, en los presentes hallazgos y fueron reemplazadas por EAD103, EAD105 Y EAD106.

Bajo este contexto, los músculos que participan en la dinámica auricular como *intermedius scutularm, auricularis superior, abductor auris longus, abductor auris brevis, levator auris longus,*

submentalis, depressor conchae, helicis, rotator auris, adductor auris medius; también podrían estar gobernados por las regiones corticales M2 y M3 y la corteza motora primaria (M1), aunque no existe evidencia contundente [214]. Particularmente, la postura de las orejas representa una modificación trascendental durante el reconocimiento de estados internos en gatos domésticos. En múltiples estudios, la estimulación negativa ocasiona frecuentemente la manifestación de EAD103. Un ejemplo claro es el estudio de Furgala et al.,[8] en el que los gatos fueron sometidos a diversos contextos experimentales como el sonido pregrabado de los ladridos de perros y/o los ruidos de puertas, entre otros. Dentro de los resultados, las posturas negativas de las orejas como laterales o EAD105 y EAD103 fueron más frecuentes en los gatos sometidos a la prueba auditiva. Estos hallazgos concuerdan con el presente estudio, debido a que en $T_{1er\ fear}$ de todos los grupos experimentales, las codificaciones EAD103 Y EAD105 modificaron su postura natural de ausencia por la manifestación significativa (1.0 ± 0) (*P*< *0.0001*); así como EAD103 incrementó su puntaje en CFS. Lo anterior también se ha observado en otros estudios de gatos bajo contextos agonísticos entre congéneres [216] y durante la inmovilización física en la consulta veterinaria [217]. De este modo, se podría sugerir que la postura de EAD103 está fuertemente asociada a emociones negativas y representa un indicador valioso durante el reconocimiento del miedo en gatos domésticos. Además, otra posible explicación de la función biológica de estas expresiones, es la atribución mecánica de protección similar a la cola [218], ya que la postura de aplanamiento en miembros vulnerables como las apéndices auriculares podría reflejar mayor seguridad durante eventos agonísticos.

Por otra parte, se sugiere que la musculatura inferior está a cargo de regiones subcorticales distintas como la corteza motora cingulada caudal (M4), corteza premotora lateral ventral (LPMCv); así como M1 [214]. Las cuales también se interconectan con la amígdala central y el hipotálamo en gatos [212]; en consecuencia, el rediseño de la posición muscular a nivel facial inferior por efecto de un estímulo inminente podría estar explicado por esta ruta cerebral en respuesta al miedo. De hecho, los resultados del presente estudio coinciden positivamente; al mostrar un incremento significativo (*P* < *0.*0001) en expresiones orofaciales como AU25, AU26, AD19, AD190, AD137, AD37 (Ver figura 14). Especialmente, las AU de rostro inferior están fuertemente relacionadas con estados negativos en gatos domésticos. En concordancia con el estudio de Moody et al. [217] en el que simularon el manejo de sujeción física completa e inmovilización pasiva durante la consulta veterinaria. Los gatos sometidos a la restricción completa, considerada el estímulo negativo, tuvieron mayor probabilidad de manifestar lamido de belfos (2,3/ minuto) en contraste a los gatos con inmovilización suave (1,5/minuto). Por ello, en el caso de los puntajes en CFS que no exhibieron diferencia significativa (*P* < *0.*05), la explicación más viable es la mayor frecuencia de manifestación en conductas ofensivas que

agresivas, debido al carácter implícito del individuo valorado [11]. Adicionalmente, el lamido de belfo implica la movilidad coordinada y simultanea de una amplia variedad de músculos faciales inferiores como *orbicularis oris, caninus, levator labii maxilaris, levator nasolabialis, plastyma, Masetero, temporal, pterigoide y digástrico*; por lo que, la presencia de codificaciones como AD137 o AD37 se encuentra siempre acompañada de AU25 + AU26 y AD19 +AD190; y esta organización muscular podría explicar las diferencias significativas en el presente estudio. Así también, el lamido de belfo o nariz se ha reportado en estudios de correlatos faciales en colonias de gatos, donde se manifiesta con mayor frecuencia bajo contextos no afiliativos [216] o en estados ofensivos y defensivos [10]. Particularmente, las expresiones orofaciales como AD37/137 están ampliamente asociadas a contextos aversivos o periodos de frustración en diversas especies como el perro [219] y caballo [152]. Asimismo, en ratas y monos se demostró que la estimulación aversiva complementada con expresiones orofaciales despliega un incremento en la oscilación de descargas eléctricas a nivel de centros cerebrales como el núcleo accumbens, el pálido ventral y la corteza orbitofrontal; los cuales tienen conexión directa con la amígdala y el núcleo motor facial del gato doméstico [212]. Entonces, AU37/ 137 en conjunto con las codificaciones que lo acompañan podrían reflejar los estados emocionales del gato doméstico con un nivel considerable de confiabilidad.

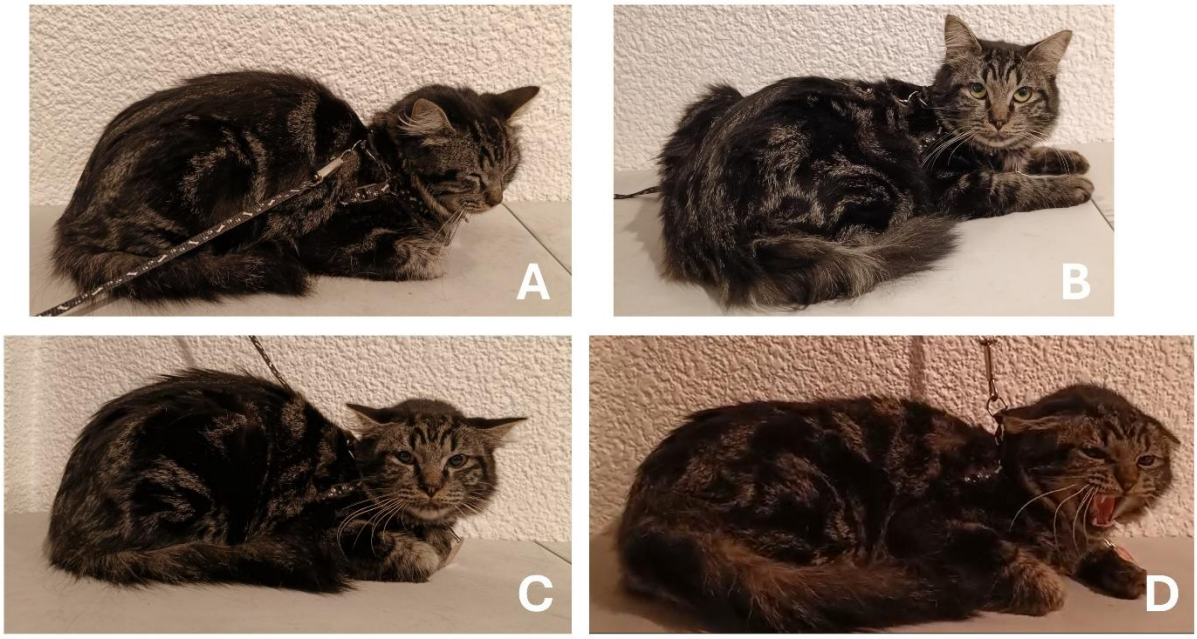


Figura 14. Lenguaje corporal y expresiones faciales del gato doméstico en distintos estados emocionales. (A) Neutral, (B) Alerta, (C) Temeroso-ofensivo, (D) Temeroso-ofensivo-agresivo.

En el caso de AU200, es posiblemente contemplada como una expresión de la musculatura facial inferior; sin embargo, los cambios de apariencia en las vibrisas están regulados por músculos como *lateralis nasi, caninus, orbicularis oris* [31]. A pesar de esta modificación anatómica, también están intensamente asociados a contextos negativos como el miedo o estrés. Las vibrisas mistaciales o las que se ubican a nivel facial, son extensiones foliculares sofisticadas que se conforman por músculo estriado con un control voluntario que emerge del tejido óseo para brindar un mayor soporte; además, están compuestas de tejido nervioso que incluye una gran variedad de fibras mielinizadas y receptores específicos [220]; y en su interior se extienden ramificaciones de los vasos sanguíneos provenientes de los senos paranasales como: *vena dorsal y lateral de la nariz* [220,221]. Los resultados del presente estudio arrojaron una mayor presentación de AU200 en el CatFACS y un puntaje más alto de intensidad en CFS (2.0 ± 0) ($P < 0.0001$) durante $T_{1er\ fear}$ en todos los grupos experimentales. En un principio, la explicación biológica parte de la respuesta emocional desde una perspectiva neurobiológica. Es decir; singularmente, las terminaciones nerviosas aferentes que inervan las vibrisas se proyectan desde el nervio trigémino que proviene del núcleo talámico ventrobasal y la corteza somatosensorial. Esta red neuronal toma mayor relevancia en el gato doméstico debido al descubrimiento de la conexión directa entre las neuronas del núcleo trigémino caudal y el núcleo motor facial [222]. Por esta razón, se sugiere que la gestión emocional a nivel amigdalar se interconecta con la corteza motora primaria y a través de los nervios trigémino y facial (VII) controla directamente la dinámica de las vibrisas. Adicionalmente, la especialización de estos sensores vibro táctiles en mamíferos como el gato doméstico optimiza sus funciones biológicas, ya que juegan un papel trascendental en una amplia variedad de comportamientos como locomoción, comunicación, búsqueda de alimentos y supervivencia en entornos hostiles [220]. Al igual que las orejas, el direccionamiento hacia craneal- caudal (retractor) de las vibrisas podría representar la protección de dichos apéndices en circunstancias de debilidad. Aún más acertado, si se considera la estructura anatómica *per se*, que está compuesta por una gran cantidad de vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas; por ello, la posibilidad de una lesión representaría un estímulo doloroso; así como, la pérdida importante de volumen sanguíneo. Esta expresión facial también se ha observado en otros contextos aversivos como enfrentamiento entre congéneres [10] e interacciones interespecíficas como la del presente estudio. Entonces, basándonos en la evidencia científica, se sugiere que AU200 podría reflejar los estados negativos como el miedo en gatos domésticos.

Con respecto a cabeza arriba (AD53), cabeza a la derecha (AD55), cabeza a la izquierda (AD56) y cabeza hacia atrás (AD58), el presente estudio mostró una ausencia de estos movimientos en $T_{1er\ fear}$ al contrastar con T_{Basal+}. Estos cambios están asociados con el estado de congelamiento

por miedo. La inmovilización parcial casi milimétrica del cuerpo del gato durante un estímulo inminente responde a una estrategia de supervivencia que garantiza el acondicionamiento exitoso del organismo para una futura lucha o huída [202,223]. Así también, durante el contexto agonístico interespecífico, el individuo en ofensiva mantiene su atención casi completa sobre el individuo considerado agresor para evitar en mayor medida las lesiones [224]. Estos hallazgos coinciden con los estudios que buscan conexión entre las expresiones faciales y las emociones del gato. Especialmente, se demostró que durante eventos aversivos como los no-afiliativos, los gatos manifiestan frecuentemente posturas de inmovilización que incluyen la cabeza. Además, dentro de estos mismos correlatos, se menciona que la postura típica que adopta la cabeza durante el estado de congelamiento por miedo es dirigida hacia abajo (AD54), en señal de protección de miembros vulnerables como el cuello [10]. Por esta razón, se explican los resultados obtenidos en el presente estudio, ya que la codificación AD54 en CatFACS como en CFS mostró un incremento de frecuencia e intensidad ($P < 0.0001$), respectivamente.

La dilatación pupilar o midriasis como respuesta al miedo ha sido registrada en diversos estudios [8,10,217]. Un ejemplo claro es la investigación de Moody et al. [217] en la que se diseñó una simulación de la consulta veterinaria repitiendo los procedimientos rutinarios como el manejo del individuo. Los autores observaron que los gatos que fueron sujetados vigorosamente del torso completo en conjunto con los miembros posteriores y anteriores manifestaron un incremento del diámetro pupilar significativo (0.7 radio de dilatación pupilar) en contraste con los gatos sujetados de forma sutil (0.45 radio de dilatación pupilar). Estos hallazgos coinciden con los resultados del presente estudio; ya que, con respecto a AD68 de CatFACS y CFS durante el $T_{1er\ fear}$ se registró la presencia y mayor intensidad de la expresión, en contraste con su estado basal de ausencia. Particularmente, el *músculo dilatador del iris* está gobernado por circuitos autónomos en los que se involucran múltiples centros cerebrales como el hipotálamo, LC, la amígdala, entre otros [137,138]. Esto se ha confirmado, en ensayos que buscan monitorear la actividad hipotalámica sobre la activación simpaticoadrenal; los cuales revelan que la estimulación eléctrica y química de las áreas anterior y preóptica del hipotálamo; así como, el LC modifica el patrón conductual del gato, fomentando una mayor frecuencia en conductas como dilatación pupilar, intento de lucha e huida, aplanamiento de orejas, entre otros [137]. Además de que, también es dominado por el sistema adrenérgico y la estimulación subsecuente del Sistema Nervioso Simpático (SNS) [138]. Dichas conexiones recíprocas con centros superiores como el hipotálamo paraventricular se proyectan directamente con el área de la médula espinal que conduce a la midriasis a través del nervio óptico. Por ello, se puede sugerir que el aumento de tamaño del diámetro pupilar permite el ingreso de mayor cantidad de

luz y garantiza una percepción mejorada del entorno en tiempo real, que a su vez asiste al organismo en su enfrentamiento a ambientes hostiles.

Las codificaciones de AD61 hasta AD64 no mostraron diferencias significativas de gran relevancia; sin embargo, la dirección de la mirada hacia el lado izquierdo está asociada al procesamiento de estímulos negativos en el hemisferio izquierdo. Aunque, en contextos íntimos, en los que la distancia del estímulo es escasa, esta característica podría resultar irrelevante [10]. Por lo que, los registros actuales concuerdan con la última aseveración.

Agregando a lo anterior, el estado afectivo de miedo en el gato despliega una serie de modificaciones fisiológicas y conductuales. De modo que, la correlación positiva entre los parámetros conductuales como la frecuencia e intensidad de las expresiones faciales y los parámetros cardiopulmonares representa un hallazgo de gran relevancia. Como se mencionó anteriormente, a nivel cerebral se modifica la concentración de neurotransmisores excitatorios como los NA, 5-HT, GABA, dopaminérgicos (DA), entre otros [21,203]. Específicamente, las catecolaminas activan sistemas homeostáticos a cargo del SNS como los ejes HHA y SAM. Estas estrategias liberan a su vez mensajeros hormonales como los corticoesteroides que evidencian la sensación alterna de estrés agudo. Toda esta cascada de mensajeros químicos transforma de forma simultánea la carga eléctrica de las membranas celulares; un ejemplo puntual son los músculos cardíaco, esquelético y liso que en respuesta a la despolarización aceleran su frecuencia de contracción[21], reflejando un incremento en parámetros cardiorrespiratorios como la FC y RR. Lo cual permite explicar los registros reportados en el presente estudio. Debido a que, en los periodos de interacción negativa natural como $T_{1er\ fear}$ se incrementó significativamente ($P < 0.0001$) los latidos (240 ± 5.64 lpm) y respiraciones (93.80 ± 5.17 rpm). Lo que ha sido confirmado en otros estudios de gatos domésticos pero en contextos aversivos distintos como el ruido pregrabado de ladridos de perros o sonidos típicos de la consulta veterinaria [8] y la inmovilización parcial del individuo [217]. Además de que esta misma explicación biológica podría gobernar respuestas conductuales como la AU200 y AD68.

En otra perspectiva, la respuesta de estrés que acompaña al miedo ocasiona frecuentemente la hipertermia aguda en el organismo [24]; aunque en los registros del presente estudio se reportó lo contrario, una disminución de T_{Rec} en $T_{1er\ fear}$ (37.83 ± 0.13°C) al comparar con el T_{Basal+} (38.69 ± 0.16°C). La explicación reside posiblemente en la clasificación del estímulo; ya que, en el caso de este estudio, el gato estuvo interactuando con el perro por máximo 60 segundos, mientras que las respuestas de estrés son más de orden crónico y requieren mayor tiempo para manifestar sus efectos [21,55]. Aun así, la liberación de neurotransmisores como las catecolaminas ocurre a nivel cerebral como respuesta al miedo [225,226]. Pero, en esta

situación se manifiesta el síndrome de congelación por el miedo que se caracteriza por la paralización parcial del gato con un tono muscular activo predispuesto a la lucha o huida; por lo que se puede presentar una hipotermia concomitante con hiperventilación y taquicardia [203,227]. Además, otra posible explicación para la disminución de temperatura abarca la función neurobiológica, en la que PAG modifica el tono vascular de los capilares periféricos durante el congelamiento por miedo con el fin de redireccionar el volumen sanguíneo al centro corporal y asegurar la menor perdida sanguínea en caso de futuras lesiones [202]; por ello, la vasoconstricción periférica reduce el volumen sanguíneo y la cantidad de calor liberada se restringe, ocasionando la hipotermia en estados afectivos de miedo.

Por último, ciertos comportamientos como olisquear (AD40), asociados a comportamientos de exploración, redujeron su presentación significativamente después de $T_{1er\ fear}$ en todos los grupos experimentales. En félidos, las conductas de exploración son fundamentales debido a su papel en la recolección de información proveniente del entorno; por lo que, los repertorios exploratorios son indicadores valiosos del nivel de bienestar. Se ha observado que la reducción de dichos comportamientos se asocia con entornos estresantes [228]. De Rivera et al. [229] reportaron mayor porcentaje de inactividad en los gatos temerosos (600 s) que en los gatos calificados como amigables (400 s); además de una menor distancia recorrida por los gatos temerosos en pruebas de campo abierto (< 10 m vs >50 m). Del mismo modo, la implementación de enriquecimientos ambientales como estímulos olfatorios en gatos cautivos no solo incrementa significativamente el porcentaje de tiempo que expresan conductas exploratorias como AD40 (> 9.15 s) sino que también se acompaña de mayor expresión en conductas naturales asociadas al bienestar animal como autoacicalamiento, descanso, rascado y roce [228]. Por esta razón, se sugiere que la ausencia de AD40 está asociada con estímulo inminente de miedo.

10.3 Efecto de los fármacos fase I y II

Hasta ahora, es indiscutible el impacto fisiológico que causa el estado de miedo en gatos domésticos provocado por la presencia de un perro [8,165]. Es bien conocido que la falta de control en el ambiente y la estimulación auditiva potencial ocasionan alteraciones en la salud y bienestar del gato. Además de que ciertas manifestaciones conductuales o fisiológicas pueden ser consideradas indeseables para el propietario y ocasionar una menor frecuencia en las visitas para atención médica [6]. En conjunto con la manifestación de conductas agresivas o de escape que dificulta el manejo y conduce a resultados poco confiables y erróneos durante la inspección clínica [3,4,14]. Es por esto que, la aplicación de sustancias sintéticas como el cannabidiol [166,230], gabapentina [50,175] y feromonas faciales sintéticas [197] favorece la disminución

de la intensidad de estados emocionales como el miedo en múltiples especies. Uno de los hallazgos más relevantes en el presente estudio es la diferencia estadística ($p < 0.0001$) entre grupos dentro del $T_{2do\ fear}$; es decir, los grupos CBD, GABA y FFS mostraron una estabilidad en temperaturas superficiales, rectal y parámetros cardiopulmonares al contrastar con el grupo control; el cual, exhibió nuevamente alteraciones en las variables. Por lo que, es posible sugerir un efecto farmacológico atenuante durante la interacción negativa o respuestas de miedo.

10.3.1 Cannabidiol

El grupo con diferencias significativas más evidentes fue CBD; al aminorar las alteraciones en casi todas las ventanas térmicas ($T°_{left\ nostril}$,$T°_{rigth\ nostril}$,$T°_{Upper\ eyeline}$,$T°_{ocu}$,$T°_{car}$,$T°_{ear}$, $T°_{chest}$) y variables fisiológicas *(*FC, RR y $T°_{REC}$) durante el $T_{2do\ fear}$. De este modo, el potencial terapéutico de cannabidiol ha sido ampliamente estudiado y hasta ahora se reconoce una variedad extensa de beneficios a causa de su carácter heterogéneo durante la comunicación molecular [39,41]. Específicamente, su potencial sobre la extinción del miedo y la capacidad ansiolítica están especialmente explicados desde una perspectiva neurológica y molecular. Es decir, la molécula de CBD interactúa con una amplia gama de receptores ubicuos en todo el organismo, desde los cannabinoides (CB1 y CB2) hasta receptores de los sistemas 5-HT, GABA, NA, TRPV1, entre otros. Naturalmente, la activación de estos receptores a nivel cerebral incrementa los niveles de excitabilidad neuronal fomentando las reacciones fisiológicas y conductuales del miedo. De hecho, el mapeo cerebral en gatos ha demostrado una cantidad relevante de receptores serotoninérgicos (5-HT_{1a}, 5-HT_2 y 5-HT_3) y NA en regiones cerebrales encargadas de la gestión emocional como: la amígdala, el hipotálamo y LC [123,126]; así como, hallazgos que confirman un drástico accionamiento neuronal de poblaciones NA en regiones como el LC del cerebro del gato durante desafíos inminentes [124,125]. Por lo que, una posible explicación de su potencial de extinción del miedo podría ser que, los sitios alostéricos de estos receptores son ocupados por moléculas exógenas como el CBD. Por lo que, en respuesta a la unión, intracelularmente se despliega una ruta metabólica que inhibe la actividad de adenilato ciclasa y modula la ruta de AMP cíclico. A nivel membranal, estas configuraciones controlan los canales iónicos de CA^+ y K^+ [231]; y en consecuencia, gradúan las oscilaciones de descargas eléctricas y restringen la secreción de neurotransmisores como NA, 5-HT, TRPV1, AEA, entre otros; hasta alcanzar un estado que aminora la intensidad del estímulo negativo [39,170]. El CBD ha demostrado mitigar la intensidad del miedo hasta su extinción en ratas [232], ratones [233] y modelos humanos [234].; Sin embargo, el presente estudio es uno de los primeros en reportar el efecto del CBD en gatos domésticos con miedo. Hasta ahora, se conocen los efectos ansiolíticos en gatos; por ejemplo, Masataka [44] valoró la eficacia del CBD para aliviar la ansiedad por separación,

encontrando un efecto positivo sobre las conductas manifestadas que se asociaban con menor intensidad de la emoción negativa. Así también, se han reportado hallazgos sobre el alivio en la intensidad de los efectos cardiovasculares en modelos como el perro [235] y caballo [236] inducidos a respuestas de miedo. Similar a lo observado en los presentes hallazgos; ya que, al contrastar los tiempos de interacción ($T_{1er\ fear}$ vs $T_{2do\ fear}$), la frecuencia cardiaca se mantuvo estable en el $T_{2do\ fear}$ (224.28 ± 6.35 vs 183.6 ± 0.20); en el cual se administró la sustancia sintética. Esto puede ser debido a la relajación muscular, por efecto del declive en la secreción de neurotransmisores excitatorios, que en un principio es ocasionada por la interacción alostérica del CBD con receptores neuronales como TRPV1 y 5-HT. Lo cual, también podría explicar la temperatura superficial estable en los valores de las ventanas térmicas durante la segunda interacción; ya que, el grupo CBD registró 33.01 ± 0.48 como el valor mínimo, en contraste con el valor mínimo del grupo control (29.62 ± 0.46); es decir, el potencial terapéutico del CBD refleja una menor actividad en el músculo liso de los capilares superficiales; en conjunto con el efecto acumulado de una menor producción de calor por parte del musculo esquelético que desvanece las estrategias termorreguladoras.

Particularmente, la asociación del sistema 5-HT en la extinción del miedo es mayormente conocida, aunque los mecanismos moleculares son parcialmente desconocidos; sin embargo, los hallazgos más consistentes reafirman una interacción moduladora alostérica de CBD sobre los receptores 5-HT en múltiples centros de gestión emocional como LC, amígdala, DRN, hipocampo, entre otros [126,237]. Un ejemplo claro, es el estudio de Gomes; et al. [232] donde observaron un declive en la manifestación de respuestas de congelamiento y menor alteración en parámetros cardiovasculares, en sincronía con ajustes en la actividad de los receptores 5-HT de ratas que recibieron una microinyección de CBD en BNST. Reafirmando así, el papel modulador de CBD sobre la actividad de 5-HT.

Por otra parte, los receptores CB1 propios del sistema endocannabinoide también regulan funciones biológicas como la conducta emocional; en consecuencia, se sugiere que la interacción agonística indirecta con fitocannabinoides (CBD) podría reducir la expresión de miedo, aunque su función moduladora puede ser limitada [234].

TRPV1, es parcialmente responsable de los efectos farmacodinámicos del CBD y también se ha asociado con los efectos ansiolíticos y reductivos del miedo. Al igual que con múltiples dianas, CBD interactúa en los sitios alostéricos y ocasiona una pronta desensibilización de TRPV1; por lo que, bloquea los efectos excitatorios. Este hecho, es aún más relevante debido a la concentración de TRPV1 en el PAG de los gatos. Ya que se ha demostrado que la administración intracelular de agonistas de TRPV1 (capsazepina) a nivel de PAG inhibe las

respuestas de miedo en gatos domésticos sometidos a la presencia de depredadores [238]. De este modo, similar a los parámetros cardiovasculares, un bloqueo en la respuesta de congelamiento conduce a la restricción de la actividad motora preparatoria que se refleja en una menor producción de calor y residuos moleculares como el CO_2; y en consecuencia se extingue toda la serie de respuestas compensatorias como la vasodilatación, hiperventilación, taquicardia, entre otras. Entonces, la evidencia de apoyo permite sugerir que la comunicación de carácter promiscuo del CBD promueve configuraciones en el volumen de secreción de neurotransmisores hasta modificar la comunicación neuronal; y en consecuencia, atenúa la trasmisión de impulsos nerviosos reflejando un alivio en las alteraciones fisiológicas y conductuales desencadenadas por estados emocionales negativos como el miedo.

10.3.2 Gabapentina

Similar a CBD, el grupo gabapentina exhibió una nula o escasa alteración de la temperatura superficial, rectal y parámetros cardiopulmonares en $T_{2do\ fear}$, al contrastar con el grupo control y los valores registrados en $T_{1er\ fear}$. En gatos, la gabapentina ha demostrado un potencial terapéutico durante el tratamiento del dolor o epilepsia [168]. Solo algunos estudios se enfocan en los efectos fisiológicos sobre las respuestas al miedo. Por ejemplo, Pankratz; et al. [177] reportó menor exhibición de conductas de miedo y estrés en gatos ferales confinados en jaulas trampa y suministrados con gabapentina; pero además, observaron diferencias significativas en parámetros como la frecuencia respiratoria. Ya que, los gatos administrados con 100 mg de gabapentina registraron los valores más bajos en FC (40 rpm vs 50 rpm del grupo control) a las dos horas post-administración. Estos hallazgos concuerdan con las presentes observaciones; en las cuales el grupo GABA exhibió valores de 52.85 rpm ± 4.10 durante $T_{2do\ fear}$, en contraste con el grupo control (67.9 rpm ± 3.56) y los valores promedio de $T_{1er\ fear}$ (93.80 rpm ± 5.17) (p <0.0001). Además, otra similitud reflejada entre ambos estudios es la disminución progresiva de las respiraciones por minuto; ya que, dentro de los presentes resultados, el grupo GABA es el único que exhibe diferencias desde $T_{basal\ +}$ en ventanas térmicas como $T°_{rigth-\ left\ nostril}$ (p = 0.0007). Entonces, podría representar el alivio de parámetros respiratorios desde el periodo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima del fármaco. En este sentido, una posible explicación de la función biológica de GABA es el efecto que ejerce sobre VCCG. Los canales de calcio regulan el tráfico de Ca^{+2} en la membrana celular; por lo que, a su vez controlan funciones trascendentales como los potenciales de acción positivos [47]. Gabapentina bloquea la actividad de los canales de calcio mediante la unión a la subunidad α2δ; y, en consecuencia, reduce la despolarización y excitabilidad celular. Se ha demostrado que a nivel de las células del DRG, ejerce un bloqueo que atenúa las corrientes del Ca^{+2} [48,239]. De acuerdo con la

evidencia, se sugiere que la dinámica muscular general restringida disipa las alteraciones fisiológicas progresivas en respuesta al miedo como: la contracción muscular, vasodilatación, taquicardia, taquipnea, entre otras. Sin embargo, existe una controversia en torno a los límites de acción de gabapentina o sus análogos sobre los canales de calcio en regiones anatómicas o condiciones médicas específicas [47].

Por otra parte, un porcentaje más amplio de estudios han valorado los efectos ansiolíticos de gabapentina en gatos [240–242]. Los estudios reportan múltiples resultados en parámetros cardiopulmonares, sin diferencias en FC; en conjunto con estudios similares que valoran los analitos asociados al estrés donde tampoco se reportan diferencias significativas [243]. Al contrario de los valores en el presente estudio; en el cual los parámetros como FC del grupo GABA (177.9 lpm ± 7.44) fueron significativamente diferentes ($p< 0.0001$) durante el $T_{2do\ fear}$. Bajo este contexto, la evidencia científica conduce más a un efecto sedativo, en lugar de la supresión de respuestas neurológicas asociadas al estrés como la activación de los ejes HHA o SAM. Es por esto que, a pesar de reportar múltiples diferencias significativas en el presente estudio, el mecanismo de acción de gabapentina parcialmente desconocido sugiere un efecto atenuante sin explicación sólida.

10.3.3 Feromonas faciales sintéticas

Actualmente, la evidencia científica sugiere que la eficacia de FFS es suficiente para contrarrestar problemas conductuales como el rascado en gatos [244–246]; sin embargo, un gran número de estudios discuten su eficacia en estímulos de carácter potencial. Dentro de los hallazgos de este estudio, el grupo FFS obtuvo diferencias estadísticas reducidas en comparación a los grupos GABA y CBD; es decir, se comportó igual en el parámetro de frecuencia respiratoria durante los tiempos de interacción. Aunque, los resultados aun así sugieren un efecto atenuante de las alteraciones fisiológicas en respuesta al miedo. En concordancia con los estudios que avalan la disminución de respuestas de estrés por efecto de FFS en procedimientos rutinarios como el transporte, la consulta médica [245], el manejo clínico [247] y las interacciones agonísticas entre congéneres [248]. No obstante, la valoración de cambios en los parámetros fisiológicos por FFS es escasa; ya que, el enfoque esta más dirigido a ajustes conductuales. En suma, hacen falta estudios sobre el efecto en respuestas emocionales negativas como el miedo.

De este modo, los fundamentos neurofisiológicos y farmacológicos afianzan la posible explicación de los resultados presentes sobre los cambios en las respuestas fisiológicas de miedo asociadas a FFS. La F3 aislada de la secreción sebácea de las mejillas en gatos, tiene

una estructura básica conformada por ácidos grasos volátiles como: ácido oleico, palmítico, propiónico, entre otros [54]. Dichas moléculas ingresan al organismo a través del canal nasopalatino para ser bombeadas hacia el paladar. Aquí se albergan depósitos de líquido conservados bajo material óseo (VNO) [184]. En el interior del VNO se acumulan subpoblaciones de neuronas receptoras olfativas con extensión bipolar. Las dendritas axonales se extienden bidireccionalmente atravesando las placas del epitelio olfatorio para recibir las señales odoríficas y transmitir las oscilaciones eléctricas hasta las neuronas secundarias del bulbo olfatorio. Las regiones postsinápticas expresan un grupo de receptores G_{olf} que responden a olores. La unión de las moléculas odoríficas a la subunidad α de G_{olf} despliega el metabolismo energético intracelular ocasionando el flujo de Ca^{+} por canales membranales hasta cambiar la concentración plasmática y despolarizar la neurona [187]. Los estímulos ingresan en AOB, este a su vez, conecta con porciones de la amígdala para ejercer una acción apaciguante [188]. Por lo que, basándonos en la evidencia reportada y los hallazgos presentes, es posible sugerir que FFS ejercen un efecto amortiguador de los cambios fisiológicos por miedo en gatos domésticos.

10.4 Efecto farmacológico fase III y IV

Uno de los hallazgos más valiosos del presente estudio es el reconocimiento de sustancias sintéticas como posibles estrategias para sufragar el impacto fisiológico y conductual del individuo temeroso. Debido a que, el análisis estadístico evidenció diferencias significativas (*P < 0.0001*) entre los grupos experimentales durante $T_{1er\ fear}$; es decir, al comparar con el grupo control, los grupos farmacológicos evidenciaron estabilidad al mantener las expresiones faciales y conductas desde T_{Basal-}, sin exhibir alteraciones parecidas al $T_{2do\ fear}$; por ello, se sugiere un efecto de apaciguamiento derivado de CBD, GABA y FFS.

10.4.1 Cannabidiol

CBD es un fitocannabinoide reconocido por su potencial terapéutico especializado en analgesia, ansíolisis, trastornos convulsivos, entre otros. Los estudios sobre farmacocinética y seguridad veterinaria son escasos especialmente en gatos; sin embargo, la tolerabilidad es alta con pocos o nulos efectos secundarios en dosis únicas [39,43]. Particularmente, su potencial en el rubro conductual se enfoca en los efectos ansiolíticos más que panicolíticos; por esta razón, la evidencia científica es muy limitada. No obstante, la dinámica molecular de CBD se caracteriza por un alto nivel de promiscuidad; por lo que, es bien conocida su capacidad para interactuar con múltiples neuroreceptores [39] como aquellos involucrados en la gestión emocional y posiblemente en las expresiones faciales y conductuales de miedo. Los registros del presente

estudio mostraron que el grupo CBD fue estadísticamente diferente (*P < 0.0001*) del grupo control en al menos 21 de 48 UAFs del sistema CatFACS; además de, exhibir una disminución en los puntajes de CFS durante $T_{2do\ fear}$ al contrastar con $T_{1er\ fear}$ y el grupo control en general. No existe precedente alguno que registre las modificaciones faciales de miedo por efecto de la administración de CBD; sin embargo, Weller et al. [42] diseñó un estudio que buscaba monitorear el impacto de CBD sobre el estrés en gatos sometidos al transporte e interacción con personas desconocidas. Dentro de las variables conductuales de estrés se añadieron ciertas expresiones faciales como AD54, AU143/145, AD68, EAD103, AU200, las cuales fueron valoradas bajo los criterios de CSS. Contrario a los presentes hallazgos, los autores no encontraron diferencias estadísticas del puntaje general de CSS; sin embargo, los resultados se atribuyen a la dosis inadecuada y se destaca la falta de estudios relacionados. A pesar de las limitaciones bibliográficas, la posible explicación parte desde una perspectiva neurocientífica. Principalmente, se sugiere que la cualidad panicolítica se debe a la interacción alostérica con múltiples neuroreceptores como los NA, GABA, 5-HT1A, TRPV1 e incluso CB1 que se expresan en sitios cerebrales activos durante el miedo como la amígdala, PAG, LC, corteza prefrontal, entre otros [39]. De hecho, el mapeo cerebral del gato doméstico permitió confirmar la alta concentración de neurotransmisores 5-HT en la región anterior de la amígdala, el tronco encefálico y el hipotálamo [126]. Así como, los estudios que muestran una actividad de la población neuronal NA incrementada drásticamente en centros cerebrales como el PAG, la amígdala anterior y el hipotálamo de los gatos domésticos temerosos [126]. Pero cuando el cerebro se enfrenta a la disponibilidad intencionada de CBD, se observa una depresión en las respuestas neuronales que conducen a la extinción del miedo [38,45]. Es decir, CBD se coloca en los sitios alostéricos de los receptores neuronales asociados al miedo hasta agotar los sitios de unión y por consiguiente aminorar la liberación de neurotransmisores excitatorios a nivel de la hendidura sináptica. Como resultado, cuando el cerebro gestiona el miedo, la respuesta natural se restringe por la ausencia de comunicación molecular que promueve también menor oscilación en las descargas eléctricas neuronales. Por esta razón, se podría sugerir que la menor expresión de receptores como los NA a nivel amigdalar, promueve el equilibrio del SNS y con ello, el alivio de signos asociados directamente como FC, RR, AD58, AU200, T_{Rec}, entre otros. Un ejemplo útil, son los estudios sobre los circuitos de miedo. Gunduz-cinar et al. [249] monitoreó la actividad neuronal en el circuito cortico-amigdalar del ratón modulada por el SEC. Las evidencias mostraron alteraciones a la baja del patrón de actividad neuronal en los circuitos neuronales subyacentes BLA-mPFC del miedo; por lo que, se asoció a un efecto de extinción del miedo. Basándonos en esta evidencia, se puede relacionar la actividad moderadora de CBD sobre los receptores cannabinoides como CB1, al actuar como agonistas directos. Así mismo, se ha demostrado que CBD previene las consecuencias angiogénicas y panicolíticas mediante

la interacción con moléculas como la anandamida, antagonista natural de receptores endocannabinoides; por ello, se reduce la retroalimentación negativa del ECS postergando la liberación de endocannabinoides endógenos que fomentan el alivio del efecto panicolítico [39]. Peculiarmente, la concentración de receptores CB1 es alta en órganos vitales como el corazón y pulmón [173]; por lo que, también se podría relacionar directamente con el alivio en alteraciones cardiopulmonares; como lo observado en el presente estudio.

Adicionalmente, existe evidencia que sugiere una depresión neuronal motora por efecto del CBD [45]. En este sentido, la menor actividad de la población neuronal motora, específicamente de núcleo motor facial, podría mitigar la manifestación de expresiones faciales de miedo y explicar la prevención de alteraciones en expresiones faciales como lo observado en los presentes hallazgos. En virtud de lo anterior, los resultados del presente estudio en conjunto con la evidencia empírica sugieren que el potencial terapéutico de CBD alcanza a sufragar las alteraciones de frecuencia e intensidad en las expresiones faciales; así como, las alteraciones fisiológicas ocasionadas por estados afectivos negativos como el miedo en el gato doméstico.

10.4.2 Gabapentina

El grupo GABA también obtuvo diferencias estadísticas significativas ($P < 0.0001$) en los puntajes de CatFACS y CFS durante $T_{2do\ fear,}$ ya que se observó un efecto atenuante sobre la manifestación de alteraciones en al menos 21 de 48 UAF, en contraste con el grupo control y la interacción al natural ($T_{2do\ fear}$). En este sentido, las investigaciones que estudian los efectos sedativos, ansiolíticos y panicolíticos de gabapentina en gatos domésticos son numerosas abarcando múltiples escenarios como el transporte [175], la consulta veterinaria [46,178], el confinamiento [177], la interacción conespecífica o con personas desconocidas [241], entre otras; aunque, el enfoque conductual se valora frecuentemente a través de escalas de estrés; por ello, la evidencia sobre los efectos en variables aisladas y específicas como las expresiones faciales son escasas. Sin embargo, es posible realizar comparaciones objetivas de los resultados en el presente estudio, mediante algunos rubros implícitos en las escalas más utilizadas. Un ejemplo útil, es el estudio de Papageourgiu et al. [242] en el cual monitorizaron el efecto ansiolítico de la dosificación única de gabapentina a 100mg/gato vía oral previo a la exploración física en la consulta veterinaria. Para determinar el nivel de estrés utilizaron CSS que incluye al menos 5 rubros similares a las UAF del presente CFS, las cuales son cuantificadas en un rango de intensidad (1- 7), donde 1 es muy relajado y 7 representa aterrorizado. Dentro de los resultados, encontraron una diferencia estadística del puntaje mediano y rango en CSS entre los grupos administrados con gabapentina (3, rango: 1-6) y el grupo control (4, rango: 1-7). Es decir, en concordancia con los hallazgos del presente estudio,

los gatos sin efecto farmacológico alcanzaron el rango de mayor intensidad en CSS, en donde se observan expresiones faciales como (AD54, AU143/145, AD68, EAD103 y AU200) en compañía de inmovilización o congelamiento. Por lo que, se concluye un efecto ansiolítico de gabapentina en los gatos sometidos al estímulo estresante simulado. Del mismo modo, van Haaften et al. [51] empleó la misma escala de estrés (CSS) pero para valorar el efecto de gabapentina en gatos transportados y obtuvo resultados parecidos, ya que, los gatos medicados con gabapentina registraron puntajes < 3, en contraste con el grupo control (> 5). Basándonos en esta evidencia, se puede sugerir que gabapentina puede prevenir o aminorar los efectos panicolíticos en gatos domésticos, provocando una reducción en la despolarización neuronal que conduce a la menor tasa de descargas eléctricas [47]. A su vez, esta depresión neuronal se traduce en menor liberación de neurotransmisores excitatorios como NA, 5-HT, entre otras. Entonces, finalmente el alivio en la manifestación de alteraciones conductuales como las expresiones faciales se puede atribuir a la restricción en la comunicación neuronal durante la gestión del miedo.

10.4.3 Feromonas faciales sintéticas

El gato doméstico, al ser una especie social y solitaria, depende en gran medida de las conductas exploratorias que le permiten activar su sistema olfatorio. Su especialización anatómica los provee de sistemas sensoriales sofisticados que apertura y optimizan la vía de comunicación química a través de las feromonas [184]. Las feromonas sintetizadas y secretadas de forma natural tienen múltiples funciones, como el reconocimiento y marcaje de territorios [54]. Por esta razón, las estrategias actualmente empleadas para eliminar o revertir conductas indeseables abarcan el uso de feromonoterapia [250]. Particularmente, la versión sintética de la tercera fracción de las feromonas faciales ha demostrado efectos positivos durante la prevención de ansiolisis en gatos. Por ejemplo, Pereira et al. [245] emplearon CSS para determinar la eficacia de FFS como posible ansiolítico en gatos domésticos durante la consulta veterinaria. Dentro de sus registros, el valor mediano de los gatos rociados con FFS fue de 3.2 que representa “Poco tenso”; y en el cual no se manifiestan ninguna UAF relacionada con el miedo; contrario al grupo control que obtuvo puntaje mediano de 4 o “Muy tenso”; es decir, a partir del cual se observa mayor intensidad en las UAF incluidas dentro del CFS. En concordancia con los hallazgos del presente estudio, donde mostraron que la administración de FFS reduce las alteraciones de al menos 7 UAF de 48 en contraste con el grupo control. Adicionalmente, el puntaje de CFS aminoró en 3 rubros durante $T_{2do\ fear}$ y se observó una estabilidad en los parámetros fisiológicos como FC y T_{Rec} ($P < 0.0001$). De acuerdo también con hallazgos más recientes que confirman la eficacia de la feromonoterapia durante el control de

conductas aberrantes asociadas al estrés en gatos como el rascado excesivo, enfrentamientos entre congéneres y la pulverización inadecuada [58]. No obstante, se puede evidenciar que el efecto ansiolítico o panicolíticos de FFS es reducido al comparar con los resultados obtenidos por los grupos CBD y GABA. De este modo, existe una controversia respecto a la eficacia de FFS, puesto que ciertos estudios reportan poca o nula diferencia en eventos estresantes como la cateterización venosa [247]. Por lo que, la hipótesis más aceptada afirma que puede beneficiar en eventos estresantes leves o enriquecer el entorno de felinos sanos [251] pero no bajo estímulos potenciales; aunque no existe una estandarización bien establecida. Por esta razón, la evidencia limitada respecto al efecto preventivo de estados emocionales como el miedo causado por FFS en gatos domésticos, en conjunto con los hallazgos del presente estudio, sugiere un impacto positivo insuficiente que no alcanza a atenuar significativamente las alteraciones conductuales y fisiológicas.

10.5 Limitaciones del estudio

La interacción endógena de moléculas sintéticas como el cannabidiol (CBD), el ácido γ-aminobutírico (GABA) y las feromonas faciales sintéticas (FFS) modifica la dinámica celular en todo el organismo, generando no solo efectos atenuantes en estados emocionales negativos, sino también ajustes neurológicos. En este sentido, la administración de dichas sustancias puede ocasionar resultados alterados en exploraciones clínicas específicas. Por ejemplo, se ha reportado que la gabapentina modifica de manera significativa los hallazgos en pruebas neurológicas, debido a sus efectos sobre la marcha y las reacciones posturales, consecuencia tanto de la relajación muscular generalizada como de la desensibilización neuronal. Estos efectos, en conjunto, pueden conducir a diagnósticos erróneos o poco precisos [252]. Asimismo, diversos estudios documentan una alta frecuencia de efectos secundarios tras la administración de gabapentina, entre ellos vómito, ataxia y temblores, los cuales resultan inaceptables para los propietarios [52,242]. En este contexto, la interacción farmacológica de CBD, GABA y FFS con futuros tratamientos clínicos requiere una evaluación más amplia. Por ello, se recomienda profundizar en el estudio de las posibles interacciones para prevenir la aparición de efectos adversos. A pesar de que, los parámetros fisiológicos (FC, FR y T_{REC}) se midieron al final de cada etapa experimental, el manejo de los gatos por personas desconocidas puede representar estresores adicionales.

11. CONCLUSIONES

De acuerdo con los valores observados en cada uno de los grupos de estudio y durante las etapas experimentales, los hallazgos del presente estudio sugieren que la aplicación de modelos farmacológicos como CBD, GABA y FFS mitiga las alteraciones en la temperatura superficial, la frecuencia e intensidad en las expresiones faciales codificadas por CatFACS y CFS, la frecuencia e intensidad del comportamiento; así como, las modificaciones cardiorrespiratorias en gatos temerosos. Dentro de los modelos, CBD y GABA tuvieron resultados mayormente satisfactorios. Por lo que, es recomendable su administración como apoyo durante procedimientos rutinarios como: el transporte, consulta médica, interacciones sociales e incluso como posible estrategia para revertir o eliminar conductas indeseables.

Los cambios fisiológicos naturales en respuesta al miedo fueron la reducción significativa de la temperatura rectal (T_{Rec},) acompañado del incremento en parámetros cardiorrespiratorios.

Adicionalmente, durante la valoración y reconocimiento del miedo, es recomendable el empleo de herramientas de diagnóstico conductual como CatFACS y CFS; ya que, los resultados presentes exhibieron correlaciones positivas fuertes entre parámetros sólidos como FC, FR y T_{Rec} y las UAFs aquí valoradas.

12. APLICACIONES PRÁCTICAS

Los resultados del presente estudio sobre la aplicación de CBD, GABA y FFS y su efecto panicolítico pueden ser implementados tanto por profesionales veterinarios en la práctica clínica como por propietarios de gatos, en situaciones como el transporte, la incorporación de nuevos individuos a la colonia u otros contextos potencialmente estresantes.

Adicionalmente, la identificación de alteraciones fisiológicas y conductuales derivadas de la interacción interespecífica fomenta el diseño y desarrollo de centros de atención veterinaria con instalaciones diferenciadas por especie.

Los hallazgos relacionados con el efecto natural del miedo en las respuestas fisiológicas y conductuales del gato permiten avanzar en el reconocimiento de emociones negativas con impacto en la salud y el bienestar animal. En este sentido, durante el manejo o la interacción con el gato doméstico pueden emplearse tecnologías sofisticadas y no invasivas, como las utilizadas en este estudio, que sirven de punto de referencia para el diagnóstico del miedo. En particular, la escala de intensidad de miedo desarrollada constituye uno de los principales aportes de esta investigación, con potencial de replicabilidad. Esta herramienta práctica y gráfica no solo optimizará el reconocimiento del miedo, sino que también representará un punto de partida para futuras investigaciones en el campo de la neurociencia afectiva veterinaria.

En conjunto, los resultados de este estudio ofrecen bases científicas que pueden trasladarse de manera directa a la práctica clínica veterinaria y al manejo cotidiano de gatos en distintos contextos. La incorporación de herramientas farmacológicas y etológicas, como el uso de CBD, GABA y FFS, junto con la aplicación de escalas de evaluación conductual, contribuye al diseño de estrategias integrales orientadas a reducir el miedo y mejorar el bienestar animal. De esta manera, la evidencia generada no solo fortalece la toma de decisiones clínicas, sino que también promueve un vínculo más positivo y seguro entre los gatos, sus propietarios y los profesionales encargados de su cuidado.

13. REFERENCIAS

1. Mariti, C.; Bowen, J.E.; Campa, S.; Grebe, G.; Sighieri, C.; Gazzano, A. Guardians' Perceptions of Cats' Welfare and Behavior Regarding Visiting Veterinary Clinics. *Journal of applied animal welfare science : JAAWS* **2016**, *19*, 375–384, doi:10.1080/10888705.2016.1173548.

2. Salvagni, F.A.; de Siqueira, A.; Fukushima, A.R.; Landi, M.F. de A.; Ponge-Ferreira, H.; Maiorka, P.C. Animal serial killing: The first criminal conviction for animal cruelty in Brazil. *Forensic Science International* **2016**, *267*, e1–e5, doi:10.1016/j.forsciint.2016.08.033.

3. Ramos, D.; Reche-Junior, A.; Hirai, Y.; Mills, D.S. Feline behaviour problems in Brazil: a review of 155 referral cases. *The Veterinary record* **2020**, *186*, e9, doi:10.1136/VR.105462.

4. Waiblinger S Human-animal relations. In *The ethology of domestic animals: an introductory text*; CAB International, 2017; pp. 135–146.

5. Yarto-Jaramillo, E.; Rivero, J.; Çitaku, I. Exotic Animal Practice in Mexico, Central, and South America. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice* **2024**, *27*, 585–592, doi:10.1016/J.CVEX.2024.03.011.

6. Powell, L.; Watson, B.; Serpell, J. Understanding feline feelings: An investigation of cat owners' perceptions of problematic cat behaviors. *Applied Animal Behaviour Science* **2023**, *266*, 106025, doi:10.1016/j.applanim.2023.106025.

7. Rodan, I. Understanding Feline Behavior and Application for Appropriate Handling and Management. *Topics in Companion Animal Medicine* **2010**, *25*, 178–188, doi:10.1053/J.TCAM.2010.09.001.

8. Furgala, N.M.; Moody, C.M.; Flint, H.E.; Gowland, S.; Niel, L. Veterinary background noise elicits fear responses in cats while freely moving in a confined space and during an examination. *Behavioural Processes* **2022**, *201*, 104712, doi:10.1016/J.BEPROC.2022.104712.

9. Miyairi, Y.; Kimura, Y.; Masuda, K.; Uchiyama, H. Behavioral responses of domestic cats to human odor. *PLOS ONE* **2025**, *20*, doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0324016,.

10. Bennett, V.; Gourkow, N.; Mills, D.S. Facial correlates of emotional behaviour in the domestic cat (Felis catus). *Behavioural Processes* **2017**, *141*, 342–350, doi:10.1016/j.beproc.2017.03.011.

11. Moody, C.M.; Mason, G.J.; Dewey, C.E.; Landsberg, G.M.; Niel, L. Testing two behavioural paradigms for measuring post-handling cat aversion behaviour. *Applied Animal Behaviour Science* **2019**, *210*, 73–80, doi:10.1016/J.APPLANIM.2018.10.011.

12. Adams, D.B.; Baccelli, G.; Mancia, G.; Zanchetti, A. Cardiovascular changes during preparation for fighting behaviour in the cat [21]. *Nature* **1968**, *220*, 1239–1240, doi:10.1038/2201239A0,.

13. Nicholson, S.L.; O'Carroll, R.Á. Development of an ethogram/guide for identifying feline emotions: a new approach to feline interactions and welfare assessment in practice. *Irish veterinary journal* **2021**, *74*, 8, doi:10.1186/s13620-021-00189-z.

14. Caeiro, C.C.; Burrows, A.M.; Waller, B.M. Development and application of CatFACS: Are human cat adopters influenced by cat facial expressions? *Applied Animal Behaviour Science* **2017**, *189*, 66–78, doi:10.1016/J.APPLANIM.2017.01.005.

15. Evangelista, M.C.; Watanabe, R.; Leung, V.S.Y.; Monteiro, B.P.; O'Toole, E.; Pang, D.S.J.; Steagall, P. V. Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. *Scientific Reports 2019 9:1* **2019**, *9*, 1–11, doi:10.1038/s41598-019-55693-8.

16. Lezama-García, K.; Orihuela, A.; Olmos-Hernández, A.; Reyes-Long, S.; Mota-Rojas, D. Facial expressions and emotions in domestic animals. *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources* **2019**, *14*, doi:10.1079/PAVSNNR201914028.

17. Mota-Rojas, D.; Marcet-Rius, M.; Ogi, A.; Hernández-Ávalos, I.; Mariti, C.; Martínez-Burnes, J.; Mora-Medina, P.; Casas, A.; Domínguez, A.; Reyes, B.; et al. Current Advances in Assessment of Dog's Emotions, Facial Expressions, and Their Use for Clinical Recognition of Pain. *Animals 2021, Vol. 11, Page 3334* **2021**, *11*, 3334, doi:10.3390/ANI11113334.

18. Casas-Alvarado, A.; Mota-Rojas, D.; Hernández-Ávalos, I.; Mora-Medina, P.; Olmos-Hernández, A.; Verduzco-Mendoza, A.; Reyes-Sotelo, B.; Martínez-Burnes, J. Advances in infrared thermography: Surgical aspects, vascular changes, and pain monitoring in veterinary medicine. *Journal of Thermal Biology* 2020, *92*, 102664.

19. Casas-Alvarado, A.; Mota-Rojas, D.; Hernández-Ávalos, I.; Mora-Medina, P.; Olmos-Hernández, A.; Verduzco-Mendoza, A.; Reyes-Sotelo, B.; Martínez-Burnes, J. Advances in infrared thermography: Surgical aspects, vascular changes, and pain monitoring in veterinary medicine. *Journal of Thermal Biology* 2020, *92*.

20. Mota-Rojas, D.; Titto, C.G.; Orihuela, A.; Martínez-Burnes, J.; Gómez-Prado, J.; Torres-Bernal, F.; Flores-Padilla, K.; Carvajal-De la Fuente, V.; Wang, D. Physiological and Behavioral Mechanisms of Thermoregulation in Mammals. *Animals 2021, Vol. 11, Page 1733* **2021**, *11*, 1733, doi:10.3390/ANI11061733.

21. Ghezzi, M.D.; Ceriani, M.C.; Domínguez-Oliva, A.; Lendez, P.A.; Olmos-Hernández, A.; Casas-Alvarado, A.; Hernández-Avalos, I. Use of Infrared Thermography and Heart Rate Variability to Evaluate Autonomic Activity in Domestic Animals. *Animals* **2024**, *14*, doi:10.3390/ANI14091366.

22. Mota, R.D.; Velarde, A.; Huertas, S.; Cajiao, M. *BIENESTAR ANIMAL, una visión global en Iberoamérica. ELSEVIER-España*; 2016; ISBN 978-84-9113-026-0.

23. Lezama-García, K.; Mota-Rojas, D.; Pereira, A.M.F.; Martínez-Burnes, J.; Ghezzi, M.; Domínguez, A.; Gómez, J.; Geraldo, A. de M.; Lendez, P.; Hernández-ávalos, I.; et al. Transient Receptor Potential (TRP) and Thermoregulation in Animals: Structural Biology and Neurophysiological Aspects. *Animals 2022, Vol. 12, Page 106* **2022**, *12*, 106, doi:10.3390/ANI12010106.

24. Daniel, M.; Agatha, M.; Alejandro, C.; Patricia, M.; Luciano, B.; Ismael, H.-ávalos Neurobiology and modulation of stress-induced hyperthermia and fever in animal. *Abanico Veterinario* **2021**, *11*, 1–17.

25. Mota-Rojas, D.; Wang, D.; Titto, C.G.; Gómez-Prado, J.; Carvajal-De la Fuente, V.; Ghezzi, M.; Boscato-Funes, L.; Barrios-García, H.; Torres-Bernal, F.; Casas-Alvarado, A.; et al. Pathophysiology of Fever and Application of Infrared Thermography (IRT) in the Detection of Sick Domestic Animals: Recent Advances. *Animals 2021, Vol. 11, Page 2316* **2021**, *11*, 2316, doi:10.3390/ANI11082316.

26. Szenczi, P.; Jim, A.; Urrutia, A.; Hudson, R. Non-invasive , real-time stress measurement : Vocalization compared with thermal imaging in kittens of the domestic cat in response to social separation. **2023**, *213*, doi:10.1016/j.beproc.2023.104955.

27. Urrutia, A.; Bánszegi, O.; Szenczi, P.; Hudson, R. Scaredy-cat: Assessment of individual differences in response to an acute everyday stressor across development in the domestic cat. *Applied Animal Behaviour Science* **2022**, *256*, 105771, doi:10.1016/J.APPLANIM.2022.105771.

28. Darwin, C. *The Expressions of the Emotions in Man and Animals*; Oxford Uni.; D Appleton and Company: New Yorrk, 1872;

29. Kremer, L.; Klein Holkenborg, S.E.J.; Reimert, I.; Bolhuis, J.E.; Webb, L.E. The nuts and bolts of animal emotion. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **2020**, *113*, 273–286, doi:https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.028.

30. Mota-Rojas, D.; Whittaker, A.L.; Bienboire-Frosini, C.; Buenhombre, J.; Mora-Medina, P.; Domínguez-Oliva, A.; Martínez-Burnes, J.; Hernández-Avalos, I.; Olmos-Hernández, A.; Verduzco-Mendoza, A.; et al. The neurobiological basis of emotions and their connection to facial expressions in non-human mammals: insights in nonverbal communication. *Frontiers in Veterinary Science* **2025**, *12*, doi:10.3389/fvets.2025.1541615.

31. Caeiro, C.; Waller, B.; Burrows, A. The Cat Facial Action Coding System manual (CatFACS). **2013**.

32. Casas-Alvarado, A.; Martínez-Burnes, J.; Mora-Medina, P.; Hernández-Avalos, I.; Domínguez-Oliva, A.; Lezama-García, K.; Gómez-Prado, J.; Mota-Rojas, D. Thermal and Circulatory Changes in Diverse Body Regions in Dogs and Cats Evaluated by Infrared Thermography. *Animals 2022, Vol. 12, Page 789* **2022**, *12*, 789, doi:10.3390/ANI12060789.

33. Kubinyi, E.; Sasvári-Székely, M.; Miklósi, Á. From Genes to Animal Behavior. *"Genetics and the Social Behavior of the Dog" Revisited: Searching for Genes Relating to Personality in Dogs* **2011**, 115–136, doi:10.1007/978-4-431-53892-9.

34. Ijichi, C.L.; Collins, L.M.; Elwood, R.W. Evidence for the role of personality in stereotypy predisposition. *Animal Behaviour* **2013**, *85*, 1145–1151, doi:10.1016/J.ANBEHAV.2013.03.033.

35. Ijichi, C.; Collins, L.M.; Creighton, E.; Elwood, R.W. Harnessing the power of personality assessment: subjective assessment predicts behaviour in horses. *Behavioural processes* **2013**, *96*, 47–52, doi:10.1016/J.BEPROC.2013.02.017.

36. Vigne, J.D. The origins of animal domestication and husbandry: A major change in the history of humanity and the biosphere. *Comptes Rendus - Biologies* **2011**, *334*, 171–181, doi:10.1016/j.crvi.2010.12.009.

37. Mota-Rojas, D.; Orihuela, A.; Strappini-Asteggiano, A.; Nelly Cajiao-Pachón, M.; Agüera-Buendía, E.; Mora-Medina, P.; Ghezzi, M.; Alonso-Spilsbury, M. Teaching animal welfare in veterinary schools in Latin America. *International Journal of Veterinary Science and Medicine* 2018, *6*, 131–140.

38. Richter, G.; Hazzah, T.; Hartsel, J.A.; Eades, J.; Hickory, B.; Makriyannis, A. Cannabis sativa: an overview. *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity* **2021**, 603–624, doi:10.1016/B978-0-12-821038-3.00038-0.

39. Alvarenga, I.C.; Panickar, K.S.; Hess, H.; Mcgrath, S. Scientific Validation of Cannabidiol for Management of Dog and Cat Diseases. *Annu Rev Animal Biosc* **2023**, *11*, 227–246.

40. Di Salvo, A.; Conti, M.B.; della Rocca, G. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of cannabidiol in dogs: an update of current knowledge. *Frontiers in Veterinary Science* **2023**, *10*, doi:10.3389/FVETS.2023.1204526.

41. Tomsič, K.; Rakinić, K.; Seliškar, A. Slovenian Pet Owners' Experience, Attitudes, and Predictors Regarding Cannabinoid Use in Dogs and Cats. *Frontiers in veterinary science* **2022**, *8*, doi:10.3389/FVETS.2021.796673.

42. Weller, J.E.; Flint, H.E.; Hunt, A.B.G.; Ellerby, Z.; King, T. Investigating the effect a single dose of cannabidiol has on measures of stress in cats when being transported in a carrier and meeting a novel person in an unfamiliar environment. *Frontiers in Veterinary Science* **2024**, *11*, 1476296, doi:10.3389/FVETS.2024.1476296/FULL.

43. Yu, C.H.J.; Rupasinghe, H.P.V. Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. *Research in veterinary science* **2021**, *140*, 38–46, doi:10.1016/J.RVSC.2021.08.001.

44. Masataka, N. Is cannabidiol (CBD) effective to ease separation anxiety? *Heliyon* **2024**, *10*, e25851, doi:10.1016/J.HELIYON.2024.E25851.

45. Turkanis, S.A.; Karler, R. Cannabidiol-caused depression of spinal motoneuron responses in cats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* **1986**, *25*, 89–94, doi:10.1016/0091-3057(86)90235-2.

46. Erickson, A.; Harbin, K.; Macpherson, J.; Rundle, K.; Overall, K.L. A review of pre-appointment medications to reduce fear and anxiety in dogs and cats at veterinary visits. *The Canadian Veterinary Journal* **2021**, *62*, 952.

47. Davies, A.; Hendrich, J.; Van Minh, A.T.; Wratten, J.; Douglas, L.; Dolphin, A.C. Functional biology of the alpha(2)delta subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends in pharmacological sciences* **2007**, *28*, 220–228, doi:10.1016/J.TIPS.2007.03.005.

48. Sarantopoulos, C.; McCallum, B.; Kwok, W.M.; Hogan, Q. Gabapentin decreases membrane calcium currents in injured as well as in control mammalian primary afferent neurons. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* **2002**, *27*, 47–57, doi:10.1053/RAPM.2002.29124.

49. Alles, S.R.A.; Smith, P.A. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacological Reviews* **2018**, *70*, 315–347, doi:10.1124/PR.117.014399.

50. Conway, R.E.; Burton, M.; Mama, K.; Rao, S.; Kendall, L. V.; Desmarchelier, M.; Sadar, M.J. Behavioral and Physiologic Effects of a Single Dose of Oral Gabapentin in Rabbits (Oryctolagus cuniculus). *Topics in Companion Animal Medicine* **2023**, *53*, 100779, doi:10.1016/J.TCAM.2023.100779.

51. van Haaften, K.A.; Eichstadt Forsythe, L.R.; Stelow, E.A.; Bain, M.J. Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **2017**, *251*, 1175–1181, doi:10.2460/JAVMA.251.10.1175.

52. Derek, A.; Papich, M.G.; Baynes, R.; Stafford, E.; Lascelles, B.D.X. The pharmacokinetics of gabapentin in cats. *Journal of veterinary internal medicine* **2018**, *32*, 1996–2002, doi:10.1111/jvim.15313.

53. Tucker, L.E.; Sanchez, A.; Valverde, A.; Blois, S.; Monteith, G.; Longworth, P.; Downie, A.; Gu, Y.; Johnson, R. Evaluation of the sedative properties of oral trazodone, gabapentin or their combination in healthy cats. *Journal of feline medicine and surgery* **2024**, *26*, doi:10.1177/1098612X241281481.

54. Pageat, P.; Gaultier, E. Current research in canine and feline pheromones. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* **2003**, *33*, 187–211, doi:10.1016/S0195-5616(02)00128-6.

55. DS, M. What are stress and distress, and what emotions are involved? In *ISFM guide to feline stress and health: managing negative emotions to improve feline health and wellbeing.*; International Society of Feline Medicine: Tisbury, 2017; pp. 7–18.

56. Romero Nuñez, C.; Flores Ortega, A.; Laura, R.; Climaco, R. Evaluation of the effect of feliway on parametres of parasympathetic actibity in cats . *International Journal of Current Advanced Research* **2020**, *9*, 22682–22685, doi:10.24327/ijcar.2020.

57. Crump, E.; Dvm, B. Effectiveness of F3 feline facial pheromone analogue for acute stress reduction within clinical veterinary practice. *Veterinary Evidence* **2023**, *8*, doi:10.18849/VE.V8I4.669.

58. Endersby, S.; Billy, C.; De Jaeger, X. Efficacy of a pheromone-impregnated collar in controlling feline problem behaviors, and an assessment of adverse events associated with collar use. *Frontiers in veterinary science* **2024**, *11*, doi:10.3389/FVETS.2024.1468634.

59. Nuñez, C.R.; Ortega, A.F.; Cardenas, R.H.; Contreras, L.M.; Climaco, L.R.; Dyurich, M.M.; St, A.B.; Ct, R.A. Evaluation of the Effect of Feliway on Parameters of Parasympathetic Activity in Cats. *International Journal of Current Advanced Research* **2020**, *9*, 7–10.

60. DF., C. 2017. A. de riesgo rápido de F. catus. S. de información sobre especies invasoras en M.C.N. para el C. y U. de la B.M. Felis catus Linnaeus, 1758 . **2017**, 1–11.

61. Krajcarz, M.; Krajcarz, M.T.; Baca, M.; Baumann, C.; van Neer, W.; Popovic, D.; Sudoł-Procyk, M.; Wach, B.; Wilczynski, J.; Wojenka, M.; et al. Ancestors of domestic cats in Neolithic Central Europe: Isotopic evidence of a synanthropic diet. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2020**, *117*, 17710–17719, doi:10.1073/pnas.1918884117.

62. Driscoll, C.; Macdonald, D.; O'Brien, S. From wild animals to domestic pets, an evolutionary view of domestication. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2009**, *106*, 9971–9978, doi:10.1073/PNAS.0901586106.

63. Galvan, M.; Vonk, J. Man's other best friend: domestic cats (F. silvestris catus) and their discrimination of human emotion cues. *Animal cognition* **2016**, *19*, 193–205, doi:10.1007/S10071-015-0927-4.

64. Manteca, X. *Etologia Veterinaria*; 1a ed.; Ediciones Veterinarias: Madrid, España, 2009;

65. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) Presenta Inegi Resultados De La Primera Encuesta Nacional De Bienestar Autorreportado (Enbiare) 2021. *Comunicado De Prensa Núm. 772/21* **2021**, 1–3.

66. Szucs, E.; Geers, R.; Jezierski, T.; Sossidou, E.N.; Broom, D.M. Animal Welfare in Different Human Cultures, Traditions and Religious Faiths. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* **2012**, *25*, 1499, doi:10.5713/AJAS.2012.R.02.

67. Domínguez-Oliva, A.; Olmos-Hernández, A.; Hernández-Ávalos, I.; Lecona-Butrón, H.; Mora-Medina, P.; Mota-Rojas, D. Rat Grimace Scale as a Method to Evaluate Animal Welfare, Nociception, and Quality of the Euthanasia Method of Wistar Rats. *Animals 2023, Vol. 13, Page 3161* **2023**, *13*, 3161, doi:10.3390/ANI13203161.

68. Broom, D.M. A history of animal elfare science. *Acta Biotheoret* **2011**, *59*, 121–137.

69. Garcia, A.; McGlone, J.J. Animal Welfare and the Acknowledgment of Cultural Differences. *Animals : an Open Access Journal from MDPI* **2022**, *12*, doi:10.3390/ANI12040474.

70. Albright, J.L. History and Future of Animal Welfare Science. *Journal of Applied Animal*

Welfare Science **1998**, *1*, 145–166, doi:10.1207/s15327604jaws0102_5.

71. Boissy, A.; Lee, C. How assessing relationships between emotions and cognition can improve farm animal welfare. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE* **2014**, *33*, 103–110, doi:10.20506/rst.33.1.2260.

72. Rutherford, K.M.D.; Donald, R.D.; Lawrence, A.B.; Wemelsfelder, F. Qualitative Behavioural Assessment of emotionality in pigs. *Applied animal behaviour science* **2012**, *139*, 218–224, doi:10.1016/J.APPLANIM.2012.04.004.

73. Dolensek, N.; Gehrlach, D.A.; Klein, A.S.; Gogolla, N. Facial expressions of emotion states and their neuronal correlates in mice. *Science* **2020**, *368*, 89–94, doi:10.1126/science.aaz9468.

74. Charles Darwin, P.P. The Expression of the Emotions in Man and Animals - Charles Darwin, Phillip Prodger - Google Libros, 1872.

75. OIE Normas de la OIE sobre el bienestar animal: OIE - World Organisation for Animal Health Available online: https://www.oie.int/es/bienestar-animal/una-red-internacional-de-expertos/ (accessed on Dec 30, 2020).

76. Mellor, D.J.; Beausoleil, N.J.; Littlewood, K.E.; McLean, A.N.; McGreevy, P.D.; Jones, B.; Wilkins, C. The 2020 Five Domains Model: Including Human–Animal Interactions in Assessments of Animal Welfare. *Animals : an Open Access Journal from MDPI* **2020**, *10*, 1–24, doi:10.3390/ANI10101870.

77. Broom, D.M.; Johnson, K.G. *Stress and animal welfare: Key issues in the biology of humans and other animals*; 2nd ed.; Springer, 2019; ISBN 978-3030321529.

78. Lambert, H.; Carder, G. Positive and negative emotions in dairy cows: Can ear postures be used as a measure? *Behavioural Processes* **2019**, *158*, 172–180, doi:10.1016/j.beproc.2018.12.007.

79. Paul, E.S.; Mendl, M.T. Animal emotion: Descriptive and prescriptive definitions and their implications for a comparative perspective. *Applied Animal Behaviour Science* **2018**, *205*, 202–209, doi:10.1016/j.applanim.2018.01.008.

80. Coria-Avila, G.A.; Pfaus, J.G.; Orihuela, A.; Domínguez-Oliva, A.; José-Pérez, N.; Hernández, L.A.; Mota-Rojas, D. The Neurobiology of Behavior and Its Applicability for Animal Welfare: A Review. *Animals 2022, Vol. 12, Page 928* **2022**, *12*, 928, doi:10.3390/ANI12070928.

81. Elizabeth A. Phelps; Joseph E. LeDoux Contributions of the Amygdala to Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior. *Neuron* **2005**, *48*, 175–187.

82. Hsieh, H.T.; Chang, C. hui Activation of medial orbitofrontal cortex abolishes fear extinction and interferes with fear expression in rats. *Neurobiology of Learning and Memory* **2020**, *169*, doi:10.1016/j.nlm.2020.107170.

83. Xing, X.; Fu, J.; Wang, H.; Zheng, X. Contributions of prelimbic cortex, dorsal and ventral hippocampus, and basolateral amygdala to fear return induced by elevated platform stress in rats. *Brain Research* **2021**, *1761*, 147398, doi:10.1016/j.brainres.2021.147398.

84. Ehrlich, I.; Humeau, Y.; Grenier, F.; Ciocchi, S.; Herry, C.; Lüthi, A. Amygdala Inhibitory Circuits and the Control of Fear Memory. *Neuron* 2009, *62*, 757–771.

85. Eva Mikics; Mate Toth; Laszlo Biro; Biborka Bruzsik; Boglarka Nagy; Jozse El papel de los receptores NMDA que contienen GluN2B en el recuerdo del miedo a corto y largo plazo -

ScienceDirect. *Physiology & Behavior* **2017**, *177*, 44–48.

86. Nakanishi, S. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science* **1992**, *258*, 597–603, doi:10.1126/science.1329206.

87. Csoltova, E.; Mehinagic, E. Where Do We Stand in the Domestic Dog (Canis familiaris) Positive-Emotion Assessment: A State-of-the-Art Review and Future Directions. *Frontiers in Psychology* 2020, *11*.

88. Tucker, D.M. Lateral brain function, emotion, and conceptualization. *Psychological Bulletin* 1981, *89*, 19–46.

89. Lezama-García, K.; Orihuela, A.; Olmos-Hernández, A.; Reyes-Long, S.; Mota-Rojas, D. Facial expressions and emotions in domestic animals. *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources* **2019**, *14*, doi:10.1079/PAVSNNR201914028.

90. Mota-Rojas, D.; Olmos-Hernández, A.; Verduzco-Mendoza, A.; Lecona-Butrón, H.; Martínez-Burnes, J.; Mora-Medina, P.; Gómez-Prado, J.; Orihuela, A. Infrared thermal imaging associated with pain in laboratoryanimals. *Experimental Animals* **2021**, *70*, 1, doi:10.1538/EXPANIM.20-0052.

91. Daros, R.R.; Costa, J.H.C.; Von Keyserlingk, M.A.G.; Hötzel, M.J.; Weary, D.M. Separation from the Dam Causes Negative Judgement Bias in Dairy Calves. *PLOS ONE* **2014**, *9*, e98429, doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0098429.

92. Terburg, D.; Scheggia, D.; Triana del Rio, R.; Klumpers, F.; Ciobanu, A.C.; Morgan, B.; Montoya, E.R.; Bos, P.A.; Giobellina, G.; van den Burg, E.H.; et al. The Basolateral Amygdala Is Essential for Rapid Escape: A Human and Rodent Study. *Cell* **2018**, *175*, 723-735.e16, doi:10.1016/j.cell.2018.09.028.

93. Mota-Rojas, D.; Lezama-García, K.; Domínguez-Oliva, A.; Olmos-Hernández, A.; Verduzco-Mendoza, A.; Casas-Alvarado, A.; Torres-Bernal, F.; Martínez-Burnes, J. Neurobiology of emotions in animal relationships: Facial expressions and their biological functions in mammals. *Journal of Animal Behaviour and Biometeorology* **2023**, *11*, doi:10.31893/JABB.23SS01.

94. Paré, D.; Collins, D.R. Neuronal correlates of fear in the lateral amygdala: Multiple extracellular recordings in conscious cats. *Journal of Neuroscience* **2000**, *20*, 2701–2710, doi:10.1523/jneurosci.20-07-02701.2000.

95. Humphrey, T.; Proops, L.; Forman, J.; Spooner, R.; McComb, K. The role of cat eye narrowing movements in cat-human communication. *Scientific reports* **2020**, *10*, doi:10.1038/S41598-020-73426-0.

96. Radinsky, L.B. Outlines of Canid and Felid Brain Evolution. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1969**, *167*, 277–288, doi:10.1111/j.1749-6632.1969.tb20450.x.

97. Stolzberg Daniel, Wong Carmen, Butler E. Blake, L.S.G. “Catlas”: An MRI-Based Three-Dimensional Cortical Atlas and Tissue Probability Maps for the Domestic Cat (Felis catus). *The Journal of Comparative Neurology* **2017**, 2–40, doi:10.1002/cne.

98. Richtsmeier, J.T.; Flaherty, K. Hand in glove: brain and skull in development and dysmorphogenesis. *Acta Neuropathologica 2013 125:4* **2013**, *125*, 469–489, doi:10.1007/S00401-013-1104-Y.

99. Kaelber WW, Yarmat AJ, A.A. A comparison of the diencephalic and subcortical telencephalic areas of the brain of Felis jaguarondi and Felis domestica. *J Hirnforsch* **1982**,

23, 709–19.

100. Figueirido, B.; Pérez-Ramos, A.; Hotchner, A.; Lovelace, D.M.; Pastor, F.J.; Palmqvist, P. The brain of the North American cheetah-like cat Miracinonyx trumani. *iScience* **2022**, *25*, doi:10.1016/j.isci.2022.105671.

101. Pakozdy, A.; Angerer, C.; Klang, A.; König, E.H.; Probst, A. Gyration of the Feline Brain: Localization, Terminology and Variability. *Journal of Veterinary Medicine Series C: Anatomia Histologia Embryologia* **2015**, *44*, 422–427, doi:10.1111/ahe.12153.

102. Shin, L.M.; Liberzon, I. The Neurocircuitry of Fear , Stress , and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology* **2010**, 169–191, doi:10.1038/npp.2009.83.

103. Fendt, M.; Fanselow, M.S. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **1999**, *23*, 743–760, doi:https://doi.org/10.1016/S0149-7634(99)00016-0.

104. Ottersen, O.P. Afferent connections to the amygdaloid complex of the rat and cat: II. Afferents from the hypothalamus and the basal telencephalon. *The Journal of comparative neurology* **1980**, *194*, 267–289, doi:10.1002/CNE.901940113.

105. Maren, S. *Amygdala: Contributions to Fear*; Elsevier Inc., 2014; ISBN 9780128012383.

106. Del Casale, A.; Ferracuti, S.; Rapinesi, C.; Serata, D.; Simonetti, A.; Caloro, M.; Caltagirone, S.S.; Brugnoli, C.; Kotzalidis, G.D.; Tatarelli, R.; et al. [Functional neuroimaging of the amygdala: the response to threatening and phobogenic stimuli]. *Rivista di psichiatria* **2013**, *48*, 35–42, doi:10.1708/1228.13613.

107. McCullough, K.M.; Morrison, F.G.; Hartmann, J.; Carlezon, W.A.; Ressler, K.J. Quantified Coexpression Analysis of Central Amygdala Subpopulations. *eNeuro* **2018**, *5*, doi:10.1523/ENEURO.0010-18.2018.

108. Strobel, C.; Hunt, S.; Sullivan, R.; Sun, J.Y.; Sah, P. Emotional regulation of pain: The role of noradrenaline in the amygdala. *Science China Life Sciences* **2014**, *57*, 384–390, doi:10.1007/S11427-014-4638-X/METRICS.

109. Maren, S. Neurobiology of Pavlovian Fear Conditioning. *Annual Review of Neuroscience* **2001**, *24*, 897–931, doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.897.

110. Paul, E.S.; Harding, E.J.; Mendl, M. Measuring emotional processes in animals: The utility of a cognitive approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2005, *29*, 469–491.

111. Wang, H. *Neural Circuits of Innate Behaviors*; Singapur, S., Ed.; Singapur, 2020; ISBN 9789811570858.

112. Walker, D.L.; Rattiner, L.M.; Davis, M. Group II metabotropic glutamate receptors within the amygdala regulate fear as assessed with potentiated startle in rats. *Behavioral Neuroscience* **2002**, *116*, 1075–1083, doi:10.1037/0735-7044.116.6.1075.

113. Heffner, R.S.; Heffner, H.E. Hearing range of the domestic cat. *Hearing Research* **1985**, *19*, 85–88, doi:10.1016/0378-5955(85)90100-5.

114. Berridge, K.C.; Kringelbach, M.L. Affective neuroscience of pleasure: Reward in humans and animals. *Psychopharmacology* 2008, *199*, 457–480.

115. Anderson, D.J.; Adolphs, R. A Framework for Studying Emotions across Species. *Cell* **2014**, *157*, 187–200, doi:https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.003.

116. Berridge, K.C. Pleasures of the brain. *Brain and Cognition* 2003, *52*, 106–128.

117. Tortora, G.; Derrickson, B. *Principios de anatomía y fisiologia*; Panamericana, Ed.; 13th ed.; 2013;

118. Yuste, R. Origin and classification of neocortical interneurons. *Neuron* **2005**, *48*, 524–527, doi:10.1016/j.neuron.2005.11.012.

119. Xu, H.; Liu, L.; Tian, Y.; Wang, J.; Li, J.; Zheng, J.; Zhao, H.; He, M.; Xu, T. Le; Duan, S.; et al. A Disinhibitory Microcircuit Mediates Conditioned Social Fear in the Prefrontal Cortex. *Neuron* **2019**, *102*, 668-682.e5, doi:10.1016/j.neuron.2019.02.026.

120. Tremblay, R.; Lee, S.; Rudy, B. GABAergic Interneurons in the Neocortex: From Cellular Properties to Circuits. *Neuron* **2016**, *91*, 260–292, doi:10.1016/J.NEURON.2016.06.033.

121. Arroyo, L.; Carreras, R.; Valent, D.; Peña, R.; Mainau, E.; Velarde, A.; Sabrià, J.; Bassols, A. Effect of handling on neurotransmitter profile in pig brain according to fear related behaviour. *Physiology & Behavior* **2016**, *167*, 374–381, doi:10.1016/J.PHYSBEH.2016.10.005.

122. Stockhorst, U.; Antov, M.I. Modulation of Fear Extinction by Stress, Stress Hormones and Estradiol: A Review. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* **2016**, *9*, doi:10.3389/fnbeh.2015.00359.

123. Levine, E.S.; Joseph Litto, W.; Jacobs, B.L. Activity of cat locus coeruleus noradrenergic neurons during the defense reaction. *Brain research* **1990**, *531*, 189–195, doi:10.1016/0006-8993(90)90773-5.

124. Jacobs, B.L.; Abercrombie, E.D.; Fornal, C.A.; Levine, E.S.; Morilak, D.A.; Stafford, I.L. Single-unit and physiological analyses of brain norepinephrine function in behaving animals. *Progress in brain research* **1991**, *88*, 159–165, doi:10.1016/S0079-6123(08)63805-4.

125. Abercrombie, E.D.; Jacobs, B.L. Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats. I. Acutely presented stressful and nonstressful stimuli. *The Journal of Neuroscience* **1987**, *7*, 2837, doi:10.1523/JNEUROSCI.07-09-02837.1987.

126. Gaudin-Chazal, G.; Daszuta, A.; Faudon, M.; Ternaux, J.P. 5-HT concentration in cat's brain. *Brain research* **1979**, *160*, 281–293, doi:10.1016/0006-8993(79)90425-6.

127. Paul, E.S.; Sher, S.; Tamietto, M.; Winkielman, P.; Mendl, M.T. Towards a comparative science of emotion: Affect and consciousness in humans and animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2020, *108*, 749–770.

128. Zapata, I.; Serpell, J.A.; Alvarez, C.E. Genetic mapping of canine fear and aggression. *BMC Genomics* **2016**, *17*, 572, doi:10.1186/S12864-016-2936-3/FIGURES/8.

129. LeDoux, M.S.; Lorden, J.F.; Smith, J.M.; Mays, L.E. Serotonergic modulation of eye blinks in cat and monkey. *Neuroscience letters* **1998**, *253*, 61–64, doi:10.1016/S0304-3940(98)00616-8.

130. Levine, E.D. Feline Fear and Anxiety. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* **2008**, *38*, 1065–1079, doi:10.1016/j.cvsm.2008.04.010.

131. Riemer, S.; Heritier, C.; Windschnurer, I.; Pratsch, L.; Arhant, C.; Affenzeller, N. A review on mitigating fear and aggression in dogs and cats in a veterinary setting. *Animals* **2021**, *11*, 1–27, doi:10.3390/ani11010158.

132. FA Ermatinger; R.K. Brügger; J.M.Burkart El uso de termografía infrarroja para investigar las emociones en titíes comunes - ScienceDirect. *Physiology & Behavior* **2019**, *211*, 112672.

133. Wieczorek, M.; Romaniuk, A. The effects of dorsal and ventral noradrenergic system lesions with DSP-4 on emotional-defensive behavior and regional brain monoamines content in the cat. *Behavioural Brain Research* **1994**, *63*, 1–9, doi:10.1016/0166-4328(94)90044-2.

134. Liu, Y.; Rodenkirch, C.; Moskowitz, N.; Schriver, B.; Wang, Q. Dynamic Lateralization of Pupil Dilation Evoked by Locus Coeruleus Activation Results from Sympathetic, Not Parasympathetic, Contributions. *Cell Reports* **2017**, *20*, 3099–3112, doi:10.1016/j.celrep.2017.08.094.

135. McPhetres, J.; Zickfeld, J.H. The physiological study of emotional piloerection: A systematic review and guide for future research. *International Journal of Psychophysiology* **2022**, *179*, 6–20, doi:10.1016/J.IJPSYCHO.2022.06.010.

136. Golebiewski, H.; Romaniuk, A. The participation of the serotoninergic system in the regulation of emotional-defensive behavior evoked by intrahypothalamic carbachol injections in the cat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* **1985**, *45*, 25–36.

137. Bhatia, S.C.; Manchanda, S.K.; Kapoor, B.K.; Aneja, I.S. Electrical and chemical stimulation of the same hypothalamic loci in relation to agressive behaviour in cats: a comparison study. *Indian journal of physiology and pharmacology* **1995**, *39*, 369–376.

138. SN, S.; SC, B.; U, N. Adrenergic involvement in the locus ceruleus and adjoining regions in the facilitation of predatory attack behavior as induced by hypothalamic stimulation in cats. *Indian journal of physiology and pharmacology* **2004**, *48*, 223–232, doi:10.1161/01.RES.36.6.223.

139. Kuraoka, K.; Nakamura, K. Facial temperature and pupil size as indicators of internal state in primates. *Neuroscience Research* **2022**, *175*, 25–37, doi:10.1016/J.NEURES.2022.01.002.

140. Gómez-Prado, J.; Pereira, A.M.F.; Wang, D.; Villanueva-García, D.; Domínguez-Oliva, A.; Mora-Medina, P.; Hernández-Avalos, I.; Martínez-Burnes, J.; Casas-Alvarado, A.; Olmos-Hernández, A.; et al. Thermoregulation mechanisms and perspectives for validating thermal windows in pigs with hypothermia and hyperthermia: An overview. *Frontiers in Veterinary Science* **2022**, *9*, doi:10.3389/fvets.2022.1023294.

141. Saito, S.; Shingai, R. Evolution of thermoTRP ion channel homologs in vertebrates. *Physiological Genomics* **2006**, *27*, 219–230, doi:10.1152/PHYSIOLGENOMICS.00322.2005/SUPPL_FILE/SUPPLEMENTARY_FIGURE SAIP.PDF.

142. Ferreira, J.; Da Silva, G.L.; Calixto, J.B. Contribution of vanilloid receptors to the overt nociception induced by B 2 kinin receptor activation in mice. *British Journal of Pharmacology* **2004**, *141*, 787–794, doi:10.1038/sj.bjp.0705546.

143. Huggins, J.; Rakobowchuk, M. Utility of lacrimal caruncle infrared thermography when monitoring alterations in autonomic activity in healthy humans. *European journal of applied physiology* **2019**, *119*, 531–538, doi:10.1007/S00421-018-4041-6.

144. Foster, S.; Ijichi, C. The association between infrared thermal imagery of core eye temperature, personality, age and housing in cats. *Applied Animal Behaviour Science* **2017**, *189*, 79–84, doi:10.1016/J.APPLANIM.2017.01.004.

145. Giannetto, C.; Pietro, S. Di; Falcone, A.; Pennisi, M.; Giudice, E.; Piccione, G.; Acri, G. Thermographic ocular temperature correlated with rectal temperature in cats. *Journal of Thermal Biology* **2021**, *102*, 103104, doi:10.1016/j.jtherbio.2021.103104.

146. Comin, M.; Atallah, E.; Chincarini, M.; Mazzola, S.M.; Canali, E.; Minero, M.; Cozzi, B.; Rossi, E.; Vignola, G.; Dalla Costa, E. Events with Different Emotional Valence Affect the

Eye's Lacrimal Caruncle Temperature Changes in Sheep. *Animals 2024, Vol. 14, Page 50* **2023**, *14*, 50, doi:10.3390/ANI14010050.

147. Cannas, S.; Palestrini, C.; Canali, E.; Cozzi, B.; Ferri, N.; Heinzl, E.; Minero, M.; Chincarini, M.; Vignola, G.; Dalla Costa, E. Thermography as a non-invasive measure of stress and fear of humans in sheep. *Animals* **2018**, *8*, doi:10.3390/ani8090146.

148. Buritica Gaviria, E.F.; Buitrago Urueña, P.A.; Torres Pinilla, M.C.; Echeverry Bonilla, D.F.; Endrighi, M.; Da Costa, B.N.; Gonçalves Sousa, M. Utility of facial thermography in the recognition of acute pain in hospitalized cats (Felis catus). *Archives of Veterinary Science* **2024**, *29*, doi:10.5380/AVS.V29I3.95116.

149. Stewart, M.; Stafford, K.J.; Dowling, S.K.; Schaefer, A.L.; Webster, J.R. Eye temperature and heart rate variability of calves disbudded with or without local anaesthetic. *Physiology and Behavior* **2008**, *93*, 789–797, doi:10.1016/j.physbeh.2007.11.044.

150. Lemmers, P.M.A.; Zwanenburg, R.J.; Benders, M.J.N.L.; de Vries, L.S.; Groenendaal, F.; van Bel, F.; Toet, M.C. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value? *Pediatric research* **2013**, *74*, 180–5, doi:10.1038/pr.2013.84.

151. Trösch, M.; Pellon, S.; Cuzol, F.; Parias, C.; Nowak, R.; Calandreau, L.; Lansade, L. Horses feel emotions when they watch positive and negative horse–human interactions in a video and transpose what they saw to real life. *Animal Cognition* **2020**, *23*, 643–653, doi:10.1007/s10071-020-01369-0.

152. Ricci-Bonot, C.; Mills, D.S. Recognising the facial expression of frustration in the horse during feeding period. *Applied Animal Behaviour Science* **2023**, *265*, 105966, doi:10.1016/J.APPLANIM.2023.105966.

153. Lansade, L.; Nowak, R.; Lainé, A.L.; Leterrier, C.; Bonneau, C.; Parias, C.; Bertin, A. Facial expression and oxytocin as possible markers of positive emotions in horses. *Scientific Reports* **2018**, *8*, doi:10.1038/s41598-018-32993-z.

154. Hernández-Avalos, I.; Flores-Gasca, E.; Mota-Rojas, D.; Casas-Alvarado, A.; Miranda-Cortés, A.E.; Domínguez-Oliva, A. Neurobiology of anesthetic-surgical stress and induced behavioral changes in dogs and cats: A review. *Veterinary World* **2021**, *14*, 393–404, doi:10.14202/vetworld.2021.393-404.

155. Dalla Costa, E.; Minero, M.; Lebelt, D.; Stucke, D.; Canali, E.; Leach, M.C. Development of the Horse Grimace Scale (HGS) as a Pain Assessment Tool in Horses Undergoing Routine Castration. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e92281, doi:10.1371/journal.pone.0092281.

156. Häger, C.; Biernot, S.; Buettner, M.; Glage, S.; Keubler, L.M.; Held, N.; Bleich, E.M.; Otto, K.; Müller, C.W.; Decker, S.; et al. The Sheep Grimace Scale as an indicator of post-operative distress and pain in laboratory sheep. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0175839, doi:10.1371/journal.pone.0175839.

157. Mota-rojas, D.; Olmos-hernández, A.; Verduzco-mendoza, A.; Hernández, E.; Martínez-burnes, J.; Whittaker, A.L. The utility of grimace scales for practical pain assessment in laboratory animals. *Animals* **2020**, *10*, 1–17, doi:10.3390/ani10101838.

158. Yamada, P.H.; Codognoto, V.M.; de Ruediger, F.R.; Trindade, P.H.E.; da Silva, K.M.; Rizzoto, G.; Maestá, S.A.; Ferreira, J.C.P.; de Soutello, R.V.G.; Oba, E. Pain assessment based on facial expression of bulls during castration. *Applied Animal Behaviour Science* **2021**, *236*, 105258, doi:10.1016/J.APPLANIM.2021.105258.

159. Wathan, J.; Burrows, A.M.; Waller, B.M.; McComb, K. EquiFACS: The equine facial action

coding system. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0131738, doi:10.1371/journal.pone.0131738.

160. Waller, B.M.; Julle-Daniere, E.; Micheletta, J. Measuring the evolution of facial 'expression' using multi-species FACS. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **2020**, *113*, 1–11, doi:10.1016/J.NEUBIOREV.2020.02.031.

161. Finka, L.R.; Luna, S.P.; Brondani, J.T.; Tzimiropoulos, Y.; McDonagh, J.; Farnworth, M.J.; Ruta, M.; Mills, D.S. Geometric morphometrics for the study of facial expressions in non-human animals, using the domestic cat as an exemplar. *Scientific Reports 2019 9:1* **2019**, *9*, 1–12, doi:10.1038/s41598-019-46330-5.

162. Medeiros, K.A.A.L.; Almeida-Souza, T.H.; Silva, R.S.; Santos, H.F.; Santos, E. V.; Gois, A.M.; Leal, P.C.; Santos, J.R. Involvement of nitric oxide in the neurobiology of fear-like behavior. *Nitric Oxide* **2022**, *124*, 24–31, doi:10.1016/J.NIOX.2022.04.003.

163. D, M.-R.; A, V. Bienestar animal y productividad. In *Bienestar Animal, una Visión Global en Iberoamérica*; Elsevier: Barcelona, 2016; pp. 171–84.

164. Croney, C.; Udell, M.; Delgado, M.; Ekenstedt, K.; Shoveller, A.K. CATastrophic myths part 1: Common misconceptions about the social behavior of domestic cats and implications for their health, welfare, and management. *The Veterinary Journal* **2023**, *300–302*, 106028, doi:10.1016/J.TVJL.2023.106028.

165. Riggio, G.; Borrelli, C.; Piotti, P.; Grondona, A.; Gazzano, A.; Di Iacovo, F.P.; Fatjó, J.; Bowen, J.E.; Mota-Rojas, D.; Pirrone, F.; et al. Cat–Owner Relationship and Cat Behaviour: Effects of the COVID-19 Confinement and Implications for Feline Management. *Veterinary Sciences* **2022**, *9*, 369, doi:10.3390/VETSCI9070369/S1.

166. Conti, M.B.; Rocca, G.; Wakshlag, J.; Karl, T. safety of cannabidiol in dogs : an update of current knowledge. **2023**, 1–15, doi:10.3389/fvets.2023.1204526.

167. Cital, S.; Kramer, K.; Hughston, L.; Gaynor, J.S. Cannabis Therapy in Veterinary Medicine: a complete guide. *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine* **2021**, 350, doi:10.1007/978-3-030-68317-7.

168. Di Cesare, F.; Negro, V.; Ravasio, G.; Villa, R.; Draghi, S.; Cagnardi, P. Gabapentin: Clinical Use and Pharmacokinetics in Dogs, Cats, and Horses. *Animals : an Open Access Journal from MDPI* **2023**, *13*, doi:10.3390/ANI13122045.

169. Gainer, E.E.; Ulmann, A. Pharmacologic properties of CDB(VA)-2914. *Steroids* **2003**, *68*, 1005–1011, doi:10.1016/S0039-128X(03)00130-2.

170. Meissner, H.; Cascella, M. Cannabidiol (CBD). *StatPearls* **2023**.

171. Gülck, T.; Møller, B.L. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. *Trends in Plant Science* **2020**, *25*, 985–1004, doi:10.1016/J.TPLANTS.2020.05.005.

172. Li, H.; Liu, Y.; Tian, D.; Tian, L.; Ju, X.; Qi, L.; Wang, Y.; Liang, C. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry* **2020**, *192*, doi:10.1016/J.EJMECH.2020.112163.

173. Britch, S.C.; Babalonis, S.; Walsh, S.L. Cannabidiol: Pharmacology and Therapeutic Targets. *Psychopharmacology* **2021**, *238*, 9, doi:10.1007/S00213-020-05712-8.

174. Goldberg, M.E.; Shaffran, N. *Pain management for veterinary technicians and nurses*; John Wiley & Sons: Oxford, 2014; ISBN 978-1-118-55552-1.

175. Haaften, K. Van; Eichstadt, L.; Stelow, E.; MJ, B. Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. *Small Animals* **2017**, *251*, 1175–1181.

176. Siao, K.T.; Pypendop, B.H.; Ilkiw, J.E. Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *American Journal of Veterinary Research* **2010**, *71*, 817–821, doi:10.2460/AJVR.71.7.817.

177. Pankratz, K.E.; Ferris, K.K.; Griffith, E.H.; Sherman, B.L. Use of single-dose oral gabapentin to attenuate fear responses in cage-trap confined community cats: a double-blind, placebo-controlled field trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **2018**, *20*, 535–543, doi:10.1177/1098612X17719399/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1098612X17719399-FIG4.JPEG.

178. Kruszka, M.; Graff, E.; Medam, T.; Masson, S. Clinical evaluation of the effects of a single oral dose of gabapentin on fear-based aggressive behaviors in cats during veterinary examinations. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **2021**, *259*, 1285–1291, doi:10.2460/JAVMA.20.06.0307.

179. Liberles, S.D. Mammalian pheromones. *Annual review of physiology* **2014**, *76*, 151–175, doi:10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-021113-170334.

180. Singer, A.G. A chemistry of mammalian pheromones. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* **1991**, *39*, 627–632, doi:10.1016/0960-0760(91)90261-3.

181. Orihuela, A.; Mota-Rojas, D.; Strappini, A.; Serrapica, F.; Braghieri, A.; Mora-Medina, P.; Napolitano, F. Neurophysiological Mechanisms of Cow–Calf Bonding in Buffalo and Other Farm Animals. *Animals 2021, Vol. 11, Page 1968* **2021**, *11*, 1968, doi:10.3390/ANI11071968.

182. Daniel mills, M.B.D. y H.Z. *Stress and Pheromonatherapy in Small Animal Clinical Behaviour*; Primera.; Wiley-Blackwell: India, 2013;

183. Frank, D.; Beauchamp, G.; Palestrini, C. Systematic review of the use of pheromones for Treatment of Undesirable Behavior. *Javma* **2010**, *236*, 1308–1316.

184. Zhang, L.; Bian, Z.; Liu, Q.; Deng, B. Dealing With Stress in Cats: What Is New About the Olfactory Strategy? *Frontiers in Veterinary Science* **2022**, *9*, 928943, doi:10.3389/FVETS.2022.928943.

185. Frank, D.; Beauchamp, G.; Palestrini, C. Systematic review of the use of pheromones for treatment of undesirable behavior in cats and dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **2010**, *236*, 1308–1316, doi:10.2460/JAVMA.236.12.1308.

186. Salazar, I.; Quinteiro, P.S.; Cifuentes, J.M.; Caballero, T.G. The vomeronasal of the cat. *J Anat* **1996**, *188*, 445–454.

187. Tucker, D.; Smith, J.C. The chemical senses. *Annual review of psychology* **1969**, *20*, 129–158, doi:10.1146/annurev.ps.20.020169.001021.

188. Wei, D.; Talwar, V.; Lin, D. Neural circuits of social behaviors: Innate yet flexible. *Neuron* **2021**, *109*, 1600–1620, doi:10.1016/J.NEURON.2021.02.012.

189. Mariti, C.; Papi, F.; Mengoli, M.; Moretti, G.; Martelli, F.; Gazzano, A. Improvement in children's humaneness toward nonhuman animals through a project of educational anthrozoology. *Journal of Veterinary Behavior* **2011**, *6*, 12–20, doi:10.1016/j.jveb.2010.07.003.

190. Torres-Bernal, F.; Martínez-Burnes, J.; Hernández-Avalos, I.; Olmos-Hernández, A.;

Domínguez-Oliva, A.; Reyes-Sotelo, B.; González-López, C.; Villanueva-Pereyra, D.; Mota-Rojas, D. Infrared Thermography and Physiological Variables as Methods for Recognizing Fear in Domestic Cats (Felis catus) Using Three Pharmacological Models: Cannabidiol, Gabapentin, and Synthetic Facial Pheromones. *Veterinary Sciences* **2025**, *12*, 523, doi:10.3390/VETSCI12060523,.

191. Ellis, S.L.H. Recognising and assessing feline emotions during the consultation: History, body language and behaviour. *Journal of feline medicine and surgery* **2018**, *20*, 445–456, doi:10.1177/1098612X18771206.

192. Sherwin, C.M.; Richards, G.J.; Nicol, C.J. Comparison of the welfare of layer hens in 4 housing systems in the UK. *British Poultry Science* **2010**, *51*, 488–499, doi:10.1080/00071668.2010.502518.

193. MA Bloomsmith; LY Brent; SJ Schapiro Guidelines for developing and managing an environmental enrichment program for nonhuman primates - PubMed. *Lab Anim Sci* **1991**, *41*, 372–377.

194. SAGARPA *SECRETARIA DE AGRICULTURA, GANADERIA,DESARROLLO RURAL PESCA Y ALIMENTACION SubsecretaríaadeeDesarrollooRural DirecciónnGeneralIdeeApoyossparaaellDesarrollooRural*; 2011;

195. Festing, M.F.W. Reduction of animal use: experimental design and quality of experiments. *Laboratory animals* **1994**, *28*, 212–221, doi:10.1258/002367794780681697.

196. Faul, F.; Edgar, E.; Albert-Georg, L.; Axel, B. G*Power 3:A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behaviour Research Methods* **2007**, *39*, 175–191.

197. Prior, M.R.; Mills, D.S. Cats vs. Dogs: The Efficacy of Feliway FriendsTM and AdaptilTM Products in Multispecies Homes. *Frontiers in Veterinary Science* **2020**, *7*, 399, doi:10.3389/FVETS.2020.00399/BIBTEX.

198. Leyhausen, P. *Cat Behaviour: The Predatory and Social Behaviour of Domestic and Wild Cats*; Garland STPM Press: New York, USA, 1979;

199. Kessler, M.R.; Turner, D. c. Stress and adaptation of Cats (Felis Silvestris Catus) Housed Singly, in Pairs and in Groups in Boarding Catteries. *Animal Welfare* **2023**, *6*, 243–254, doi:https://doi.org/10.1017/S0962728600019837.

200. Douglas, M. *Diseño y análisis de experimentos*; LIMUSA WILEY, 1943;

201. du Sert, N.P.; Ahluwalia, A.; Alam, S.; Avey, M.T.; Baker, M.; Browne, W.J.; Clark, A.; Cuthill, I.C.; Dirnagl, U.; Emerson, M.; et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLOS Biology* **2020**, *18*, e3000411, doi:10.1371/JOURNAL.PBIO.3000411.

202. Roelofs, K.; Dayan, P. Freezing revisited: coordinated autonomic and central optimization of threat coping. *Nature reviews. Neuroscience* **2022**, *23*, 568–580, doi:10.1038/S41583-022-00608-2.

203. Watson, T.C.; Cerminara, N.L.; Lumb, B.M.; Apps, R. Neural Correlates of Fear in the Periaqueductal Gray. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **2016**, *36*, 12707–12719, doi:10.1523/JNEUROSCI.1100-16.2016.

204. Vianna, D.M.L.; Carrive, P. Changes in cutaneous and body temperature during and after conditioned fear to context in the rat. *The European journal of neuroscience* **2005**, *21*, 2505–2512, doi:10.1111/J.1460-9568.2005.04073.X.

205. Choi, E.A.; Leman, S.; Vianna, D.M.L.; Waite, P.M.E.; Carrive, P. Expression of cardiovascular and behavioural components of conditioned fear to context in T4 spinally transected rats. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* **2005**, *120*, 26–34, doi:10.1016/J.AUTNEU.2004.08.014.

206. Fischer-Tenhagen, C.; Meier, J.; Pohl, A. “Do not look at me like that”: Is the facial expression score reliable and accurate to evaluate pain in large domestic animals? A systematic review. *Frontiers in Veterinary Science* **2022**, *9*, doi:10.3389/FVETS.2022.1002681.

207. Steagall, P. V.; Monteiro, B.P. Acute pain in cats: Recent advances in clinical assessment. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **2019**, *21*, 25–34, doi:10.1177/1098612X18808103/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1098612X18808103-IMG9.JPEG.

208. Cohen, S.; Beths, T. Grimace Scores: Tools to Support the Identification of Pain in Mammals Used in Research. *Animals* **2020**, *10*, 1726, doi:10.3390/ani10101726.

209. Monteiro, B.P.; Lee, N.H.Y.; Steagall, P. V. Can cat caregivers reliably assess acute pain in cats using the Feline Grimace Scale? A large bilingual global survey. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **2023**, *25*, doi:10.1177/1098612X221145499/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1098612X221145499-FIG2.JPEG.

210. De Waal, F.B.M. What is an animal emotion? *Ann. N.Y. Acad. Sci* **2011**, *1*, 191–206, doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05912.x.

211. Zimmermann, B.; Castro, A.N.C.; Lendez, P.A.; Carrica Illia, M.; Carrica Illia, M.P.; Teyseyre, A.R.; Toloza, J.M.; Ghezzi, M.D.; Mota-Rojas, D. Anatomical and functional basis of facial expressions and their relationship with emotions in horses. *Research in Veterinary Science* **2024**, *180*, 105418, doi:10.1016/J.RVSC.2024.105418.

212. Manvelian, L.; Fanardzhian, V. Synaptic mechanisms of the effect of subcortical structures on motor neurons of the facial nerve in the cat. *Neirofiziologiia* **1985**, *17*, 800–9.

213. Martin, E.I.; Ressler, K.J.; Binder, E.; Nemeroff, C.B. The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Psychiatric Clinics of North America* 2009, *32*, 549–575.

214. Morecraft, R.J.; Stilwell-Morecraft, K.S.; Rossing, W.R. The motor cortex and facial expression: new insights from neuroscience. *The neurologist* **2004**, *10*, 235–249, doi:10.1097/01.NRL.0000138734.45742.8D.

215. Krippl, M.; Karim, A.A.; Brechmann, A. Neuronal correlates of voluntary facial movements. *Frontiers in human neuroscience* **2015**, *9*, doi:10.3389/FNHUM.2015.00598.

216. Scott, L.; Florkiewicz, B.N. Feline faces: Unraveling the social function of domestic cat facial signals. *Behavioural Processes* **2023**, *213*, 104959, doi:10.1016/J.BEPROC.2023.104959.

217. Moody, C.M.; Picketts, V.A.; Mason, G.J.; Dewey, C.E.; Niel, L. Can you handle it? Validating negative responses to restraint in cats. *Applied Animal Behaviour Science* **2018**, *204*, 94–100, doi:10.1016/J.APPLANIM.2018.04.012.

218. Kiley-Worthington, M. The tail movements of ungulates, canids and felids with particular reference to their causation and function as displays. *Behaviour* **2008**, *56*, 69–114, doi:10.1163/156853976x00307.

219. Cátia, C.; Kun, G.; Daniel, M. Dogs and humans respond to emotionally competent stimuli

by producing different facial actions. *Scientific Reports 2017 7:1* **2017**, *7*, 1–11, doi:10.1038/s41598-017-15091-4.

220. Ahl, A.S. The role of vibrissae in behavior: a status review. *Veterinary research communications* **1986**, *10*, 245–268, doi:10.1007/BF02213989.

221. Nakhwa, A.; Breakell, V.; Chambers, L.; Elder, A.; Macloughlin, E.; Roberts, S.; Todd, K.; Grant, A. Implications of tactile enrichment on the behaviour and whisker movements of four species of carnivorans. *Applied Animal Behaviour Science* **2024**, 106261, doi:https://doi.org/10.1016/j.applanim.2024.106261.

222. Kasabian, S.; Fanardzhian, V. Neuronal analysis of the projection of the caudal trigeminal nucleus to the nucleus of the facial nerve in cats. *Neirofiziologiia* **1981**, *13*, 264–9.

223. Daldrup, T.; Remmes, J.; Lesting, J.; Gaburro, S.; Fendt, M.; Meuth, P.; Kloke, V.; Pape, H.C.; Seidenbecher, T. Expression of freezing and fear-potentiated startle during sustained fear in mice. *Genes, Brain and Behavior* **2015**, *14*, 281–291, doi:10.1111/GBB.12211.

224. Kry, K.; Casey, R. The effect of hiding enrichment on stress levels and behaviour of domestic cats (Felis sylvestris catus) in a shelter setting and the implications for adoption potential. *Animal Welfare* **2007**, *16*, 375–383, doi:10.1017/S0962728600027196.

225. Gothard, K.M. The amygdalo-motor pathways and the control of facial expressions. *Frontiers in Neuroscience* **2014**, *8*, 1–7, doi:10.3389/fnins.2014.00043.

226. McCall, J.G.; Al-Hasani, R.; Siuda, E.R.; Hong, D.Y.; Norris, A.J.; Ford, C.P.; Bruchas, M.R. CRH Engagement of the Locus Coeruleus Noradrenergic System Mediates Stress-Induced Anxiety. *Neuron* **2015**, *87*, 605–620, doi:10.1016/J.NEURON.2015.07.002/ATTACHMENT/459FA0B3-91B1-4759-8487-4FE591E13B04/MMC3.PDF.

227. Martin, L.; Andreassi, E.; Watson, W.; Coon, C. Stress and animal health: Physiological mechanisms and ecological consequences. *Nat. Educ. Knowl* **2011**, *3*, 11.

228. Machado, J.C.; Genaro, G. Influence of olfactory enrichment on the exploratory behaviour of captive-housed domestic cats. *Australian veterinary journal* **2014**, *92*, 492–498, doi:10.1111/AVJ.12253.

229. de Rivera, C.; Ley, J.; Milgram, B.; Landsberg, G. Development of a laboratory model to assess fear and anxiety in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **2016**, *19*, 586, doi:10.1177/1098612X16643121.

230. Gamble, L.J.; Boesch, J.M.; Frye, C.W.; Schwark, W.S.; Mann, S.; Wolfe, L.; Brown, H.; Berthelsen, E.S.; Wakshlag, J.J. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Frontiers in Veterinary Science* **2018**, *5*, 165, doi:10.3389/FVETS.2018.00165.

231. Casas-Alvarado, A.; Martínez-Burnes, J.; Hernández-Ávalos, I.; Mora-Medina, P.; Miranda-Cortés, A.; Domínguez-Oliva, A.; Mota-Rojas, D. Assessment of the nociceptive response to the use of cannabidiol alone and in combination with meloxicam through infrared pupillometry in female dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Frontiers in Veterinary Science* **2024**, *11*, 1380022, doi:10.3389/FVETS.2024.1380022/FULL.

232. Gomes, F. V.; Reis, D.G.; Alves, F.H.F.; Corrêa, F.M.A.; Guimarães, F.S.; Resstel, L.B.M. Cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis reduces the expression of contextual fear conditioning via 5-HT1A receptors. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* **2012**, *26*, 104–113, doi:10.1177/0269881110389095.

233. Assareh, N.; Gururajan, A.; Zhou, C.; Luo, J.L.; Kevin, R.C.; Arnold, J.C. Cannabidiol disrupts conditioned fear expression and cannabidiolic acid reduces trauma-induced anxiety-related behaviour in mice. *Behavioural Pharmacology* **2020**, *31*, 591–596, doi:10.1097/FBP.0000000000000565.

234. Blessing, E.M.; Steenkamp, M.M.; Manzanares, J.; Marmar, C.R. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics* **2015**, *12*, 825–836, doi:10.1007/S13311-015-0387-1.

235. Morris, E.M.; Kitts-Morgan, S.E.; Spangler, D.M.; McLeod, K.R.; Costa, J.H.C.; Harmon, D.L. The Impact of Feeding Cannabidiol (CBD) Containing Treats on Canine Response to a Noise-Induced Fear Response Test. *Frontiers in Veterinary Science* **2020**, *7*, 569565, doi:10.3389/FVETS.2020.569565/BIBTEX.

236. Draeger, A.L.; Thomas, E.P.; Jones, K.A.; Davis, A.J.; Porr, C.A.S. The effects of pelleted cannabidiol supplementation on heart rate and reaction scores in horses. *Journal of Veterinary Behavior* **2021**, *46*, 97–100, doi:10.1016/J.JVEB.2021.09.003.

237. Saito, Y.; Matsumoto, M.; Yanagawa, Y.; Hiraide, S.; Inoue, S.; Kubo, Y.; Shimamura, K.I.; Togashi, H. Facilitation of fear extinction by the 5-HT1A receptor agonist tandospirone: Possible involvement of dopaminergic modulation. *Synapse* **2013**, *67*, 161–170, doi:10.1002/SYN.21621.

238. Aguiar, D.C.; Almeida-Santos, A.F.; Moreira, F.A.; Guimarães, F.S. Involvement of TRPV1 channels in the periaqueductal grey on the modulation of innate fear responses. *Acta neuropsychiatrica* **2015**, *27*, 97–105, doi:10.1017/NEU.2014.40.

239. McClelland, D.; Evans, R.M.; Barkworth, L.; Martin, D.J.; Scott, R.H. A study comparing the actions of gabapentin and pregabalin on the electrophysiological properties of cultured DRG neurones from neonatal rats. *BMC Pharmacology* **2004**, *4*, doi:10.1186/1471-2210-4-14.

240. Ruviaro Tuleski, G.L.; Silveira, M.F.; Bastos, R.F.; Pscheidt, M.J.G.R.; Prieto, W. da S.; Sousa, M.G. Behavioral and cardiovascular effects of a single dose of gabapentin or melatonin in cats: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of feline medicine and surgery* **2022**, *24*, e524–e534, doi:10.1177/1098612X221124359.

241. Eagan, B.H.; van Haaften, K.; Protopopova, A. Daily gabapentin improved behavior modification progress and decreased stress in shelter cats from hoarding environments in a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **2023**, *261*, 1305–1315, doi:10.2460/JAVMA.23.01.0044.

242. Papageorgiou, V.; Ververidis, C.; Mylonakis, M.E.; Savvas, I.; Kazakos, G. Orally administered gabapentin and alprazolam induce comparable levels of anxiolysis and sedation in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **2024**, *262*, 904–908, doi:10.2460/JAVMA.23.11.0660.

243. Hudec, C.P.; Griffin, C.E. Changes in the stress markers cortisol and glucose before and during intradermal testing in cats after single administration of pre-appointment gabapentin. *Journal of feline medicine and surgery* **2020**, *22*, 138–145, doi:10.1177/1098612X19830501.

244. Pereira, J.S.; Demirbas, Y.S.; Meppiel, L.; Endersby, S.; da Graça Pereira, G.; De Jaeger, X. Efficacy of the Feliway® Classic Diffuser in reducing undesirable scratching in cats: A randomised, triple-blind, placebo-controlled study. *PloS one* **2023**, *18*, doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0292188.

245. Pereira, J.S.; Fragoso, S.; Beck, A.; Lavigne, S.; Varejão, A.S.; da Graça Pereira, G. Improving the feline veterinary consultation: the usefulness of Feliway spray in reducing cats' stress. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **2016**, *18*, 959–964,

doi:10.1177/1098612X15599420/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1098612X15599420-FIG2.JPEG.

246. McPeake, K.; Sparkes, A.; Billy, C.; Endersby, S.; Collin, J.F.; De Jaeger, X. Development of a Cat Behaviour Issues Assessment Scale (CABIAS) Assessing Problem Behaviours in Cats. *Animals : an open access journal from MDPI* **2023**, *13*, doi:10.3390/ANI13182992.

247. Kronen, P.W.; Ludders, J.W.; Erb, H.N.; Moon, P.F.; Gleed, R.D.; Koski, S. A synthetic fraction of feline facial pheromones calms but does not reduce struggling in cats before venous catheterization. *Veterinary anaesthesia and analgesia* **2006**, *33*, 258–265, doi:10.1111/J.1467-2995.2005.00265.X.

248. DePorter, T.L.; Bledsoe, D.L.; Beck, A.; Ollivier, E. Evaluation of the efficacy of an appeasing pheromone diffuser product vs placebo for management of feline aggression in multi-cat households: a pilot study. *Journal of feline medicine and surgery* **2019**, *21*, 293–305, doi:10.1177/1098612X18774437.

249. Gunduz-Cinar, O.; Castillo, L.I.; Xia, M.; Van Leer, E.; Brockway, E.T.; Pollack, G.A.; Yasmin, F.; Bukalo, O.; Limoges, A.; Oreizi-Esfahani, S.; et al. A cortico-amygdala neural substrate for endocannabinoid modulation of fear extinction. *Neuron* **2023**, *111*, 3053, doi:10.1016/J.NEURON.2023.06.023.

250. Mills, D.S.; Redgate, S.E.; Landsberg, G.M. A meta-analysis of studies of treatments for feline urine spraying. *PloS one* **2011**, *6*, doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0018448.

251. Bertoni, V.; Regaiolli, B.; Cozzi, A.; Vaglio, S.; Spiezio, C. Can an Enrichment Programme with Novel Manipulative and Scent Stimuli Change the Behaviour of Zoo-Housed European Wildcats? A Case Study. *Animals : an open access journal from MDPI* **2023**, *13*, doi:10.3390/ANI13111762.

252. de Azevedo, A.F.; Veronezi, T.M.; Zardo, I.L.; Ferronatto, J.V.B.; Franck, K.R.; Spiering, A.G.; Nunes, L.N.; da Costa, F.V.A. Does preappointment gabapentin affect neurological examination findings? A prospective, randomized and blinded study in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **2023**, *25*, 1098612X221149384, doi:10.1177/1098612X221149384.

14. ANEXOS

Anexo 1. Síntesis de UAF en gatos según el sistema CATFACS. Integración de músculos involucrados en las UAF y la impresión que se evidencia durante la expresión facial [14,31].		
Unidad de Acción	**Músculo**	**Apariencia**
Rostro superior		
143- Cierre ocular	*Orbicularis occuli, retractor anguli occuli lteralis, levator palpebrae*	Tensión al contacto de párpados
145- Parpadeo		
47- Medio pestañeo		Tensión en párpado inferior y superior sin cerrar ojos.
105 – Elevación de parpado superior	*Levator palpebrae, corrugator supercilii medialis*	El párpado superior es jalado dorsalmente exponiendo el globo ocular.
Rostro inferior		
109 + 110 Arrugar nariz y elevación del labio superior	*Levator nasolabialis, levator labii maxillaris, caninus, lateralis nasi*	La región craneal y lateral del labio superior son retraídas dorsalmente ocasionando una corrugación al nivel de la comisura medial del ojo
12 - Extensión de comisura labial	*Cigomatico mayor*	Retracción dorsocaudal de las comisuras labiales hacia las orejas.
16- Depresor de labio inferior	*Depressor labii inferioris*	El labio inferior es retraído ventralmente. La piel colindante se dirige hacia el cuello, exponiendo las piezas dentales caninas.
17- Elevación de labio inferior	*Mentalis*	La porción del mentón es retraída dorsalmente reflejando una tensión en el labio inferior.
118- Fruncir labio	*Orbicularis oris, buccinator*	Las comisuras labiales son retraídas hacia la región medial del hocico. La piel alrededor se estira.
25 – División labial (Labios separados)	*Orbicularis oris, caninus, levator labii maxilaris, levator nasolabialis, plastyma*	Separación complete de los labios. Es evidente el espacio entre la superposición de los labios.
26 – Mandíbula descendente	*Masetero, temporal, pterigoide y digástrico*	La mandíbula desciende sin tensión y se observan las piezas dentales inferiores
27 – Extensión lateral de boca (Bostezo)		Apertura del hocico por la descensión activa de la mandíbula. Movimiento fuerte con tensión o estiramiento labial evidente. Se observan las piezas dentales, lengua y cavidad oral.
200- Retracción de vibrisas	*Lateralis nasi, orbicularis oris*	Retracción caudal de los bigotes. Las vibrisas hacen contacto con el rostro y se empalman.
201- Protruir vibrisas	*Caninus, orbicularis oris*	Retracción craneal de bigotes. Se observa una curvatura descendente de las vibrisas.
202- Elevar vibrisas	*Lateralis nasi, caninus, orbicularis oris*	Retracción dorsal de bigotes. Extensión en plano transversal (horizontal).

Anexo 2. Códigos designados para describir acciones que no involucran la participación de músculos miméticos, pero reflejan un cambio de apariencia en las expresiones faciales del gato [14,31].		
AD (pupila)	**EAD (Orejas)**	**AD (Dirección de cabeza y ojos)**
AD48 – Membrana nictitante	EAD101 - Orejas hacia adelante	AD51 Y 52- Cabeza gira izquierda y derecha
AD68- Dilatación pupilar	EAD102 - Aducción de orejas	AD53 Y 54- Cabeza levanta y desciende
AD69 – Contracción pupilar	EAD103 - Aplanar orejas	AD55 Y 56 – Cabeza inclinada hacia izquierda y derecha
AD19 – Mostrar Lengua	EAD104 - Rotación de orejas	AD57 Y 58 – Cabeza hacia adelante y atrás
AD190 – Lengua hacia abajo	EAD105 – Orejas hacia abajo	AD61 Y 62 – Ojos rotan hacia izquierda y derecha
AD37- Lengua hacia Comisuras labiales	EAD106 - Orejas hacia atrás	AD63 Y 64 – Ojos hacia arriba y abajo
AD137 – Lamer nariz	EAD107 – Contracción de oreja	AD 40 Y 50 – Olfatear y vocalizar

Anexo 3 – Etograma Cat Stress Score (CSS) desarrollado por Kessler & Turner, 1997												
Puntaje	**actividad**	**Cuerpo**	**Vientre**	**Piernas**	**Cola**	**Cabeza**	**Ojos**	**Pupilas**	**Orejas**	**Bigotes**	**Vocalización**	**Actividad**
1. Completamente relajado	Inactivo	Recostado de lado o ventral	Expuesto, bradipnea	Completamente extendidas	Extendida o envuelta en el cuerpo	Acostado sobre la superficie con la barbilla hacia arriba o sobre la superficie	Cerrado o medio abierto, puede parpadear lentamente.	Normal	Media espalda (normal)	Lateral (normal)	Ninguno	Dormir o descansar
	Activo	No aplicable		No aplicable	No aplicable							
2. Poco relajado	Inactivo	Recostado ventral, lateral o sentado	Expuesto o no, bradipnea o frecuencia respiratoria normal	Patas traseras dobladas	Extendida o envuelta en el cuerpo	Colocado sobre la superficie o sobre el cuerpo, algún movimiento	Cerrado, medio abierto o normalmente abierto	Normal	Media espalda (normal) o erguida hacia el frente	Lateral (normal) o hacia adelante	Ninguno	Durmiendo, descansando, alerta o activo, puede estar jugando.
	Activo	De pie en movimiento o con la espalda recta		De pie y extendidas	Cola hacia arriba o ligeramente hacia abajo							
3. Poco tenso	Inactivo	Reposando ventralmente o sentado	No expuesto, frecuencia respiratoria normal	Dobladas	En el cuerpo o curvado hacia atrás, puede haber espasmos	Sobre el cuerpo, algún movimiento.	Abietos,normal	Normal	Media espalda (normal) o erguida hacia el frente o hacia atrás y hacia adelante en la cabeza	Lateral (normal) o hacia adelante	Miau o tranquilo	Descansando, despierto o explorando activamente
	Activo	De pie o en movimiento, espalda horizontal		De pie y extendidas	Arriba o tensa hacia abajo, puede ser espasmos							
4. Muy tenso	Inactivo	Recostado ventral o sentado	No expuesto, frecuencia respiratoria normal	Dobladas	Cerca del cuerpo	Sobre el cuerpo o pegado al cuerpo, poco o ningún movimiento.	Ampliamente abiertos o apretados	Normal o parcialmente dilatado	Erigido hacia adelante o hacia atrás, o hacia atrás y hacia adelante en la cabeza.	Lateral (normal) o hacia adelante	Miau, maullido lastimero o silencioso	Durmiendo apretado, descansando o alerta, puede estar explorando activamente, tratando de escapar.
	Activo	De pie o en movimiento, region caudal más inclinada		Al estar de pie, la pata trasera está doblada y la delantera extendida	Tensa hacia abajo o curvado hacia adelante, puede tener espasmos							
5. Temeroso, rigido	Inactivo	Recostado ventralmente o sentado	No expuesto, frecuencia respiratoria normal o acelerada	Dobladas	Cerca del cuerpo	En el plano del cuerpo. Movimiento mínimo o nulo.	Ampliamente abierto	dilatado	Parcialmente aplanado	Lateral (normal), hacia adelante o hacia atrás	Maullido lastimero, aullido, gruñido o sonido silencioso.	Alerta, puede estar intentando escapar activamente
	Activo	De pie o en movimiento, region caudal más inclinada		Dobladas cerca del suelo	Encorvado hacia adelante cerca del cuerpo							
6. Muy temeroso	Inactivo	Recostado ventralmente o suspendido en las cuatro extremidades, tremor probable	No expuesto, frecuencia respiratoria acelerada	Dobladas	Cerca del cuerpo	Cerca de la superficie, inmóvil	Totalmente abierto	Completamente dilatada	Completamente aplanado	atras	Maullido lastimero, aullido, gruñido o sonido silencioso.	Alerta inmóvil o merodeando activamente
	Activo	Todo el cuerpo cerca del suelo, arrastrándose y temblando		Dobladas cerca del suelo	Encorvado hacia adelante cerca del cuerpo							
7. Aterrorizado	Inactivo	Suspendido en los cuatro miembros, temblando	No expuesto, frecuencia respiratoria acelerada	Dobladas	Cerca del cuerpo	Más bajo que el cuerpo, inmóvil	Totalmente abierto	Completamente dilatada	Parte posterior completamente aplanada sobre la cabeza	atras	Maullido lastimero, aullido gruñido o silencioso	Alerta inmóvil
	Activo	Not aplicable		No aplicable	No aplicable							

Consentimiento Informado

Ciudad de México a ____de_____de_____.

El/la que suscribe _____ con identificación oficial o INE no. _____ con domicilio en calle _____ colonia _____, municipio_____teléfono _____, propietario/a de la mascota:

Nombre: _____

Especie:_____

Sexo: _____

Raza: _____ Peso: _____

Edad: _____

Expongo que he sido debidamente INFORMADO/A, por el profesional Médico Veterinario Zootecnista Fabiola Torres Bernal, con cedula profesional 13236044, en entrevista personal y consulta previa de mi mascota realizada con fecha _____, de que formará parte del estudio de maestría para la "Evaluación clínica del miedo en gatos domésticos por efecto de la interacción perro-gato negativa: Eficacia del cannabidiol, gabapentina y feromonas faciales sintéticas como modelos farmacológicos para mitigar las alteraciones térmicas microvasculares y aminorar cambios en las expresiones faciales y conductuales".

.

He recibido explicaciones tanto verbales como escritas, sobre la naturaleza y los propósitos del procedimiento, beneficios, riesgos, criterios de inclusión, de exclusión, alternativas y medios con los que cuenta el consultorio para su realización, teniendo ocasión de aclarar las dudas que me han surgido.

PROTOCOLO

Se realizarán los siguientes procedimientos en mi mascota:

- Primera consulta de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.
- Sujeción parcial para la toma de variables fisiológicas como: frecuencia cardíaca, respiratoria y temperatura rectal durante 6 etapas experimentales.
- Dos Interacciones negativas a 1 metro de distancia con un perro doméstico de raza pastor ganadero australiano, adiestrado en obediencia, guardia y protección.
- Administración de _____ a una dosis _____ por vía_____.
- Toma y registro de videograbaciones al rostro y cuerpo completo, a una distancia de 50 cm y 100 cm, respectivamente.
- Toma de temperatura corporal superficial por termografía infrarroja (método no invasivo)

Nota: En caso de que la mascota durante el proceso de estudio sea excluida debido a los diagnósticos previos, NO se negará la atención necesaria para salvaguardar su integridad y la de sus crías. Debiendo firmar el consentimiento de Autorización de anestesia/Autorización de cirugía/Autorización de toma de muestras de laboratorio, que el medico en turno solicite para brindar atención medica necesaria.

Conociendo lo anterior, presta su conformidad y autoriza a_____, y a quien este designe, para poder proceder con las maniobras detalladas, al animal cuyos datos han sido especificados precedentemente, para realizar todos los procedimientos destinados a procurar salvaguardar la vida del animal y/o procurar mejorar y/o recuperar la salud del mismo.

Asimismo, MANIFIESTO que he entendido y estoy satisfecho de todas las explicaciones y aclaraciones recibidas sobre el proceso médico citado y OTORGO MI CONSENTIMIENTO para que _____ participe en este estudio. Por tal motivo, dejo constancia y acepto en forma irrevocable.

Certifica con su firma que ha leído y comprendido la presente autorización, prestando su consentimiento.

_____. _____

Nombre y Firma del Propietario Nombre y Firma MVZ

Anexo 5. Matriz de correlación del grupo control "Solución salina"

	T_{Rec}	FC	FR	AU143/145	AU47	AU5	AU109+110	AU12	AU16	AU17	AU118	AU25	AU26	AU27	AU200	AU201	AU202	AD68	EAD101	EAD102	EAD103	AD51+52	AD53	AD54	AD55+56	AD19/190	AD37	AD137	EAD104	EAD105	EAD106	EAD107	AD57	AD58	AD61+62	AD63+64	AD40	AD50
T_{Rec}	1																																				
FC	0.997	1																																				
	P < 0.0001																																				
FR	0.998	0.996	1																																		
	P < 0.0001	P < 0.0001																																			
AU143/145	0.841	0.843	0.847	1																																	
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																																		
AU47	0.6320	0.6301	0.6318	0.3480	1																																
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																																	
AU5	0.817	0.818	0.814	0.881	0.307	1																															
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																																
AU109+110	0.679	0.683	0.682	0.607	0.211	0.689	1																														
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.020	P < 0.0001																															
AU12	0.713	0.713	0.715	0.655	0.228	0.744	0.926	1																													
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.012	P < 0.0001	P < 0.0001																														
AU16	0.691	0.694	0.694	0.623	0.217	0.707	0.974	0.951	1																												
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.017	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																													
AU17	0.311	0.312	0.311	0.231	0.081	0.263	0.381	0.353	0.371	1																											
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.381	P = 0.003	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																												
AU118	0.617	0.620	0.618	0.524	0.182	0.594	0.863	0.799	0.840	0.442	1																										
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.046	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																												
AU25	0.841	0.843	0.847	1.000	0.348	0.881	0.607	0.655	0.623	0.231	0.524	1																									
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.110	P < 0.0001																										
AU26	0.841	0.843	0.847	1.000	0.348	0.881	0.607	0.655	0.623	0.231	0.524	1	1																								
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.110	P < 0.0001	P = 0																									
AU27	0.220	0.222	0.221	0.162	0.056	0.184	0.267	0.248	0.260	0.701	0.310	0.162	0.162	1																							
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.540	P = 0.044	P = 0.003	P = 0.006	P = 0.004	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.076	P = 0.076																								
AU200	0.817	0.818	0.814	0.881	0.307	1.000	0.689	0.744	0.707	0.263	0.594	0.881	0.881	0.184	1																						
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.003	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.044																							
AU201	0.520	0.520	0.516	0.415	0.145	0.471	0.685	0.634	0.667	0.557	0.793	0.415	0.415	0.391	0.471	1																					
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.115	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																						
AU202	0.406	0.406	0.406	0.310	0.108	0.352	0.511	0.473	0.498	0.746	0.592	0.310	0.310	0.523	0.352	0.747	1																				
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.240	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																					
AD68	0.817	0.818	0.814	0.881	0.307	1.000	0.689	0.744	0.707	0.263	0.594	0.881	0.881	0.184	1.000	0.471	0.352	1																			
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 003	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.044	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001																				
EAD101	0.849	0.853	0.848	0.667	0.522	0.587	0.405	0.437	0.415	0.154	0.349	0.667	0.667	0.108	0.587	0.277	0.207	0.587	1																		
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.092	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.240	P < 0.0001	P = 0.002	P = 0.023	P < 0.0001																			
EAD102	0.863	0.863	0.863	0.887	0.392	0.782	0.538	0.581	0.553	0.205	0.464	0.887	0.887	0.144	0.782	0.389	0.275	0.782	0.751	1																	
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.024	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.117	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.002	P < 0.0001	P < 0.0001																		
EAD103	0.812	0.813	0.810	0.865	0.301	0.981	0.702	0.758	0.721	0.268	0.605	0.865	0.865	0.188	0.981	0.480	0.359	0.981	0.576	0.767	1																
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.003	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.040	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																	
AD51+52	0.377	0.368	0.377	0.184	0.529	0.162	0.112	0.121	0.115	0.043	0.096	0.184	0.184	0.030	0.162	0.076	0.057	0.162	0.276	0.208	0.159	1															
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.644	P = 0.295	P = 0.044	P = 0.044	P = 0.746	P = 0.076	P = 0.406	P = 0.535	P = 0.076	P = 0.002	P = 0.022	P = 0.082															
AD53	0.863	0.863	0.863	0.887	0.392	0.782	0.538	0.581	0.553	0.205	0.464	0.887	0.887	0.144	0.782	0.369	0.275	0.782	0.751	1.000	0.767	0.208	1													
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.024	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.117	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.002	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P = 0.022														
AD54	0.817	0.818	0.814	0.881	0.307	1.000	0.689	0.744	0.707	0.263	0.594	0.881	0.881	0.184	1.000	0.471	0.352	1.000	0.587	0.782	0.981	0.162	0.782	1												
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.003	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.044	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.076	P < 0.0001													
AD55+56	0.646	0.641	0.646	0.359	0.970	0.316	0.218	0.235	0.224	0.083	0.188	0.359	0.359	0.058	0.316	0.149	0.111	0.316	0.538	0.405	0.310	0.513	0.405	0.316	1											
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.528	P < 0.0001	P = 0.104	P = 0.226	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001												
AD19/190	0.864	0.864	0.862	0.858	0.406	0.756	0.521	0.562	0.535	0.199	0.449	0.858	0.858	0.139	0.756	0.356	0.266	0.756	0.777	0.967	0.742	0.215	0.967	0.756	0.418	1										
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.029	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.130	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.003	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.018	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001											
AD37	0.220	0.222	0.221	0.162	0.056	0.184	0.267	0.248	0.260	0.701	0.310	0.162	0.162	1.000	0.184	0.391	0.523	0.184	0.108	0.144	0.188	0.030	0.144	0.184	0.058	0.139	1									
	P = 0.015	P = 0.014	P = 0.015	P = 0.076	P = 0.540	P = 0.044	P = 0.003	P = 0.006	P = 0.004	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.076	P = 0.076	P = 0	P = 0.044	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.044	P = 0.239	P = 0.116	P = 0.040	P = 0.746	P = 0.116	P = 0.044	P = 0.527	P = 0.129										
AD137	0.855	0.858	0.855	0.933	0.373	0.822	0.566	0.612	0.582	0.216	0.489	0.933	0.933	0.151	0.822	0.388	0.290	0.822	0.714	0.950	0.807	0.197	0.950	0.822	0.384	0.919	0.151	1								
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.017	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.099	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.030	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.099									
EAD104	0.779	0.772	0.780	0.505	0.690	0.445	0.306	0.331	0.314	0.117	0.264	0.505	0.505	0.082	0.445	0.210	0.156	0.445	0.757	0.569	0.436	0.365	0.569	0.445	0.711	0.588	0.082	0.541	1							
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.204	P = 0.003	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.374	P < 0.0001	P = 0.021	P = 0.087	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.374	P < 0.0001							
EAD105	0.817	0.818	0.814	0.881	0.307	1.000	0.689	0.744	0.707	0.263	0.594	0.881	0.881	0.184	1.000	0.471	0.352	1.000	0.587	0.782	0.981	0.162	0.782	1.000	0.316	0.756	0.184	0.822	0.445	1						
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.038	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.044	P = 0	P < 0.0001	P = 0.081	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.076	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.044	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0						
EAD106	0.817	0.818	0.814	0.881	0.307	1.000	0.689	0.744	0.707	0.263	0.594	0.881	0.881	0.184	1.000	0.471	0.352	1.000	0.587	0.782	0.981	0.162	0.782	1.000	0.316	0.756	0.184	0.822	0.445	1.000	1					
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.038	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.044	P = 0	P < 0.0001	P = 0.081	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.076	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.044	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0						
EAD107	0.834	0.832	0.831	0.948	0.330	0.929	0.640	0.691	0.657	0.244	0.552	0.948	0.948	0.171	0.929	0.438	0.327	0.929	0.632	0.841	0.912	0.175	0.841	0.929	0.340	0.813	0.171	0.885	0.478	0.929	0.929	1				
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.072	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.062	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.056	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.062	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001				
AD57	0.658	0.651	0.659	0.370	0.942	0.326	0.224	0.242	0.230	0.086	0.193	0.370	0.370	0.060	0.326	0.154	0.115	0.326	0.554	0.417	0.320	0.498	0.417	0.326	0.971	0.431	0.060	0.396	0.732	0.326	0.326	0.350	1			
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.013	P = 0.007	P = 0.011	P = 0.353	P = 0.034	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.515	P < 0.0001	P = 0.094	P = 0.212	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.515	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001			
AD58	0.865	0.865	0.864	0.789	0.441	0.695	0.479	0.517	0.492	0.183	0.413	0.789	0.789	0.128	0.695	0.328	0.245	0.695	0.845	0.890	0.682	0.233	0.890	0.695	0.455	0.920	0.128	0.846	0.639	0.695	0.695	0.748	0.468	1		
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.045	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.163	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.007	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.010	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.163	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		
AD61+62	0.683	0.673	0.682	0.391	0.891	0.344	0.237	0.256	0.243	0.090	0.205	0.391	0.391	0.063	0.344	0.162	0.121	0.344	0.586	0.440	0.338	0.471	0.440	0.344	0.918	0.455	0.063	0.419	0.774	0.344	0.344	0.371	0.946	0.495	1	
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.009	P = 0.004	P = 0.007	P = 0.326	P = 0.025	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.492	P < 0.0001	P = 0.076	P = 0.187	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.492	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	
AD63+64	0.377	0.368	0.377	0.184	0.529	0.162	0.112	0.121	0.115	0.043	0.096	0.184	0.184	0.030	0.162	0.076	0.057	0.162	0.276	0.208	0.159	1.000	0.208	0.162	0.513	0.215	0.030	0.197	0.365	0.162	0.162	0.175	0.498	0.233	0.471	1
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.644	P = 0.295	P = 0.044	P = 0.044	P = 0.746	P = 0.076	P = 0.406	P = 0.535	P = 0.076	P = 0.002	P = 0.022	P = 0.082	P = 0	P = 0.022	P = 0.076	P < 0.0001	P = 0.018	P = 0.746	P = 0.030	P < 0.0001	P = 0.076	P = 0.076	P = 0.056	P < 0.0001	P = 0.010	P < 0.0001	
AD40	0.787	0.789	0.786	0.800	0.278	0.907	0.759	0.820	0.779	0.289	0.655	0.800	0.800	0.203	0.907	0.519	0.388	0.907	0.533	0.709	0.925	0.147	0.709	0.907	0.287	0.686	0.203	0.746	0.403	0.907	0.907	0.843	0.296	0.631	0.312	0.147	1
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.002	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.026	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.108	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.026	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.108	
AD50	0.861	0.861	0.860	0.902	0.386	0.795	0.547	0.591	0.562	0.209	0.472	0.902	0.902	0.146	0.795	0.375	0.280	0.795	0.739	0.983	0.780	0.204	0.983	0.795	0.398	0.951	0.146	0.967	0.559	0.795	0.795	0.855	0.410	0.875	0.433	0.204	0.721	1
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.022	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.111	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.025	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.111	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.025	P < 0.0001

Anexo 6. Matriz de correlación del grupo CBD " Cannabidiol"

	T° rectal	FR	FC	AU143/145	AU47	AU5	AU109 + 110	AU12	AU16	AU17	AU118	AU25	AU26	AU27	AU200	AU201	AU202	AD48	AD68	EAD101	EAD102	EAD103	AD51+52	AD53	AD54	AD55+56	AD19/190	AD37	AD137	EAD104	EAD105	EAD106	EAD107	AD57	AD58	AD61+62	AD63+64	AD40	AD50
T° rectal	1																																					
FR	0.995	1																																				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*																																				
FC	0.997	0.997	1																																			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*																																				
AU143/145	0.843	0.836	0.838	1																																		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																			
AU47	0.763	0.754	0.767	0.765	1																																	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																		
AU5	0.657	0.659	0.659	0.363	0.278	1																																
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*																																	
AU109 + 110	0.539	0.540	0.538	0.275	0.210	0.757	1																															
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*	*P = 0.021*	*P < 0.0001*																																
AU12	0.573	0.574	0.573	0.298	0.228	0.821	0.922	1																														
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.012*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																															
AU16	0.480	0.479	0.477	0.238	0.182	0.655	0.865	0.798	1																													
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.008*	*P = 0.046*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																														
AU17	0.271	0.271	0.271	0.126	0.097	0.348	0.459	0.424	0.531	1																												
	P = 0.002	*P = 0.002*	*P = 0.002*	*P = 0.169*	*P = 0.294*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																														
AU118	0.378	0.378	0.377	0.181	0.138	0.498	0.658	0.607	0.761	0.698	1																											
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.048*	*P = 0.131*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																													
AU25	0.692	0.694	0.692	0.394	0.302	0.921	0.697	0.756	0.603	0.320	0.459	1																										
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																												
AU26	0.683	0.683	0.681	0.384	0.294	0.946	0.716	0.776	0.619	0.329	0.471	0.974	1																									
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																											
AU27	0.271	0.271	0.271	0.126	0.097	0.348	0.459	0.424	0.531	1.000	0.698	0.320	0.329	1																								
	P = 0.002	*P = 0.002*	*P = 0.002*	*P = 0.169*	*P = 0.294*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																								
AU200	0.644	0.647	0.645	0.353	0.270	0.971	0.779	0.845	0.674	0.358	0.513	0.894	0.918	0.358	1																							
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																								
AU201	0.683	0.683	0.681	0.384	0.294	0.946	0.716	0.776	0.619	0.329	0.471	0.974	1.000	0.329	0.918	1																						
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																								
AU202	0.480	0.479	0.477	0.238	0.182	0.655	0.865	0.798	1.000	0.531	0.761	0.603	0.619	0.531	0.674	0.619	1																					
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.008*	*P = 0.046*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																								
AD48	0.406	0.406	0.406	0.196	0.150	0.540	0.714	0.659	0.825	0.643	0.922	0.498	0.511	0.643	0.557	0.511	0.825	1																				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.031*	*P = 0.101*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																						
AD68	0.644	0.647	0.645	0.353	0.270	0.971	0.779	0.845	0.674	0.358	0.513	0.894	0.918	0.358	1.000	0.918	0.674	0.557	1																			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.0002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																				
EAD101	0.854	0.844	0.853	0.933	0.714	0.389	0.295	0.319	0.255	0.135	0.194	0.423	0.412	0.135	0.378	0.412	0.255	0.210	0.378	1																		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P = 0.003*	*P = 0.004*	*P = 0.141*	*P = 0.033*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.141*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.004*	*P = 0.021*	*P < 0.0001*																			
EAD102	0.830	0.832	0.831	0.589	0.451	0.616	0.466	0.506	0.403	0.214	0.307	0.669	0.652	0.214	0.598	0.652	0.403	0.333	0.598	0.632	1																	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.019*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.019*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																		
EAD103	0.644	0.647	0.645	0.353	0.270	0.971	0.779	0.845	0.674	0.358	0.513	0.894	0.918	0.358	1.000	0.918	0.674	0.557	1.000	0.378	0.598	1																
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																		
AD51+52	0.800	0.804	0.806	0.863	0.886	0.314	0.237	0.257	0.205	0.109	0.156	0.340	0.331	0.109	0.304	0.331	0.205	0.169	0.304	0.805	0.509	0.304	1														
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.009*	*P = 0.004*	*P = 0.024*	*P = 0.236*	*P = 0.088*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.236*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.024*	*P = 0.064*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																
AD53	0.818	0.818	0.817	0.558	0.426	0.651	0.493	0.535	0.426	0.226	0.324	0.707	0.689	0.226	0.632	0.689	0.426	0.352	0.632	0.598	0.946	0.632	0.481	1														
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.013*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.013*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																
AD54	0.683	0.683	0.681	0.384	0.294	0.946	0.716	0.776	0.619	0.329	0.471	0.974	1.000	0.329	0.918	1.000	0.619	0.511	0.918	0.412	0.652	0.918	0.331	0.689	1													
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*														
AD55+56	0.645	0.645	0.645	0.567	0.742	0.206	0.156	0.169	0.135	0.072	0.103	0.224	0.218	0.072	0.200	0.218	0.135	0.111	0.200	0.529	0.334	0.200	0.657	0.316	0.218	1												
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.024*	*P = 0.089*	*P = 0.044*	*P = 0.142*	*P = 0.437*	*P = 0.264*	*P = 0.014*	*P = 0.016*	*P = 0.437*	*P = 0.028*	*P = 0.016*	*P = 0.142*	*P = 0.226*	*P = 0.028*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.028*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.016*														
AD19/190	0.711	0.715	0.714	0.415	0.317	0.876	0.663	0.719	0.573	0.304	0.436	0.951	0.926	0.304	0.850	0.926	0.573	0.473	0.850	0.444	0.704	0.850	0.358	0.744	0.926	0.235	1											
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.009*												
AD37	0.378	0.378	0.377	0.181	0.138	0.498	0.658	0.607	0.761	0.698	1.000	0.459	0.471	0.698	0.513	0.471	0.761	0.922	0.513	0.194	0.307	0.513	0.156	0.324	0.471	0.103	0.436	1										
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.048*	*P = 0.131*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.033*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.088*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.264*	*P < 0.0001*												
AD137	0.670	0.672	0.671	0.374	0.286	0.972	0.736	0.798	0.636	0.338	0.484	0.948	0.973	0.338	0.944	0.973	0.636	0.525	0.944	0.400	0.634	0.944	0.323	0.670	0.973	0.212	0.901	0.484	1									
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.020*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*									
EAD104	0.863	0.859	0.861	0.713	0.545	0.509	0.385	0.418	0.333	0.177	0.254	0.553	0.538	0.177	0.494	0.538	0.333	0.275	0.494	0.764	0.826	0.494	0.616	0.782	0.538	0.405	0.581	0.254	0.524	1							
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.053*	*P = 0.005*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.053*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.005*	*P < 0.0001*							
EAD105	0.644	0.647	0.645	0.353	0.270	0.971	0.779	0.845	0.674	0.358	0.513	0.894	0.918	0.358	1.000	0.918	0.674	0.557	1.000	0.378	0.598	1.000	0.304	0.632	0.918	0.200	0.850	0.513	0.944	0.494	1						
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.028*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*							
EAD106	0.670	0.672	0.671	0.374	0.286	0.972	0.736	0.798	0.636	0.338	0.484	0.948	0.973	0.338	0.944	0.973	0.636	0.525	0.944	0.400	0.634	0.944	0.323	0.670	0.973	0.212	0.901	0.484	1.0	0.524	0.944	1					
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.020*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*					
EAD107	0.711	0.715	0.714	0.415	0.317	0.876	0.663	0.719	0.573	0.304	0.436	0.951	0.926	0.304	0.850	0.926	0.573	0.473	0.850	0.444	0.704	0.850	0.358	0.744	0.926	0.235	1.000	0.436	0.901	0.581	0.850	0.901	1				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.009*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*				
AD57	0.535	0.540	0.537	0.442	0.578	0.161	0.121	0.132	0.105	0.056	0.080	0.174	0.170	0.056	0.156	0.170	0.105	0.087	0.156	0.412	0.260	0.156	0.512	0.246	0.170	0.779	0.183	0.080	0.165	0.315	0.156	0.165	0.183	1			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.079*	*P = 0.186*	*P = 0.151*	*P = 0.253*	*P = 0.545*	*P = 0.385*	*P = 0.056*	*P = 0.063*	*P = 0.545*	*P = 0.089*	*P = 0.063*	*P = 0.253*	*P = 0.346*	*P = 0.089*	*P < 0.0001*	*P = 0.004*	*P = 0.089*	*P < 0.0001*	*P = 0.006*	*P = 0.063*	*P < 0.0001*	*P = 0.045*	*P = 0.385*	*P = 0.071*	*P < 0.0001*	*P = 0.089*	*P = 0.071*	*P = 0.045*				
AD58	0.711	0.715	0.714	0.415	0.317	0.876	0.663	0.719	0.573	0.304	0.436	0.951	0.926	0.304	0.850	0.926	0.573	0.473	0.850	0.444	0.704	0.850	0.358	0.744	0.926	0.235	1.000	0.436	0.901	0.581	0.850	0.901	1.0	0.183	1		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.009*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P = 0.045*			
AD61+62	0.849	0.853	0.852	0.655	0.501	0.554	0.420	0.455	0.363	0.193	0.276	0.602	0.586	0.193	0.538	0.586	0.363	0.300	0.538	0.702	0.900	0.538	0.566	0.851	0.586	0.372	0.633	0.276	0.570	0.918	0.538	0.570	0.633	0.290	0.633	1	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.035*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.035*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*		
AD63+64	0.864	0.867	0.863	0.829	0.634	0.438	0.332	0.360	0.287	0.152	0.218	0.476	0.463	0.152	0.425	0.463	0.287	0.237	0.425	0.889	0.711	0.425	0.716	0.673	0.463	0.470	0.500	0.218	0.451	0.860	0.425	0.451	0.500	0.366	0.500	0.790	1	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P = 0.097*	*P = 0.016*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.097*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.009*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.016*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	
AD40	0.618	0.618	0.617	0.331	0.253	0.912	0.830	0.900	0.718	0.381	0.546	0.840	0.863	0.381	0.939	0.863	0.718	0.552	0.939	0.355	0.562	0.939	0.286	0.594	0.863	0.188	0.799	0.546	0.887	0.464	0.939	0.887	0.799	0.146	0.799	0.506	0.400	1
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.005*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.039*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.110*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	
AD50	0.539	0.540	0.538	0.275	0.210	0.757	1.00	0.922	0.865	0.459	0.658	0.697	0.716	0.459	0.779	0.716	0.865	0.714	0.779	0.295	0.466	0.779	0.237	0.493	0.716	0.156	0.663	0.658	0.736	0.385	0.779	0.736	0.663	0.121	0.663	0.420	0.332	0.830	1
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 002*	*P = 0.021*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.009*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.089*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.186*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*

Anexo 7. Matriz de correlación de grupo GABA "Gabapentina"

	T° rectal	FR	FC	AU143/145	AU47	AU5	AU109 + 110	AU12	AU16	AU17	AU118	AU25	AU26	AU27	AU200	AU201	AU202	AD48	AD68	EAD101	EAD102	EAD103	AD51+52	AD53	AD54	AD55+56	AD19/190	AD37	AD137	EAD104	EAD105	EAD106	EAD107	AD57	AD58	AD61+62	AD63+64	AD40	AD50
T° rectal	1																																					
FR	0.997	1																																				
	P < 0.0001																																					
FC	0.997	0.998	1																																			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*																																				
AU143/145	0.847	0.846	0.845	1																																		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																			
AU47	0.780	0.778	0.780	0.784	1																																	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																		
AU5	0.658	0.658	0.658	0.370	0.290	1																																
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*																																	
AU109 + 110	0.536	0.539	0.538	0.280	0.219	0.757	1																															
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P = 0.016*	*P < 0.0001*																																
AU12	0.605	0.604	0.604	0.326	0.255	0.882	0.858	1																														
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.004*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																															
AU16	0.519	0.520	0.519	0.267	0.210	0.724	0.956	0.820	1																													
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.003*	*P = 0.215*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																														
AU17	0.156	0.155	0.158	0.074	0.058	0.199	0.263	0.226	0.275	1																												
	P = 0.087	*P = 0.090*	*P = 0.085*	*P = 0.424*	*P = 0.531*	*P = 0.029*	*P = 0.003*	*P = 0.013*	*P = 0.002*																														
AU118	0.311	0.311	0.311	0.149	0.117	0.403	0.533	0.457	0.557	0.494	1																											
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.104*	*P = 0.204*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																													
AU25	0.704	0.704	0.702	0.412	0.323	0.898	0.879	0.792	0.850	0.179	0.362	1																										
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.051*	*P < 0.0001*																											
AU26	0.682	0.683	0.682	0.391	0.306	0.946	0.716	0.834	0.685	0.188	0.381	0.949	1																								
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.039*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																										
AU27	0.347	0.346	0.346	0.167	0.131	0.453	0.598	0.513	0.626	0.440	0.891	0.406	0.428	1																								
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.067*	*P = 0.153*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																								
AU200	0.645	0.646	0.646	0.359	0.281	0.971	0.779	0.908	0.745	0.205	0.415	0.872	0.918	0.466	1																							
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.025*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																								
AU201	0.658	0.658	0.658	0.370	0.290	1.0	0.757	0.882	0.724	0.199	0.403	0.898	0.946	0.453	0.971	1																						
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.029*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																								
AU202	0.456	0.457	0.456	0.228	0.179	0.618	0.817	0.701	0.854	0.322	0.652	0.555	0.585	0.732	0.637	0.618	1																					
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.012*	*P = 0.050*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																								
AD48	0.432	0.433	0.432	0.214	0.168	0.580	0.767	0.658	0.802	0.343	0.695	0.521	0.549	0.780	0.598	0.580	0.939	1																				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.018*	*P = 0.066*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																								
AD68	0.645	0.646	0.646	0.359	0.281	0.971	0.779	0.908	0.745	0.205	0.415	0.872	0.918	0.466	1.0	0.971	0.637	0.598	1																			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.025*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																					
EAD101	0.864	0.866	0.865	0.844	0.661	0.438	0.332	0.386	0.317	0.087	0.177	0.488	0.463	0.198	0.425	0.438	0.271	0.254	0.425	1																		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.344*	*P = 0.053*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.029*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*	*P = 0.005*	*P < 0.0001*																			
EAD102	0.806	0.816	0.815	0.567	0.445	0.651	0.493	0.575	0.471	0.130	0.263	0.725	0.889	0.295	0.632	0.651	0.403	0.378	0.632	0.673	1																	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.158*	*P = 0.003*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																		
EAD103	0.645	0.646	0.646	0.359	0.281	0.971	0.779	0.908	0.745	0.205	0.415	0.872	0.918	0.466	1.0	0.971	0.637	0.598	1.0	0.425	0.632	1																
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.025*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																		
AD51+52	0.774	0.769	0.774	0.768	0.980	0.284	0.215	0.250	0.205	0.056	0.114	0.316	0.300	0.128	0.275	0.284	0.175	0.165	0.275	0.647	0.435	0.275	1														
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P = 0.018*	*P = 0.005*	*P = 0.024*	*P = 0.540*	*P = 0.213*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.162*	*P = 0.002*	*P = 0.001*	*P = 0.055*	*P = 0.072*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*																
AD53	0.782	0.786	0.787	0.515	0.403	0.718	0.543	0.633	0.519	0.143	0.289	0.799	0.759	0.325	0.697	0.718	0.444	0.416	0.697	0.610	0.907	0.697	0.395	1														
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.120*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*															
AD54	0.693	0.694	0.693	0.401	0.314	0.921	0.697	0.813	0.667	0.183	0.371	0.975	0.974	0.417	0.894	0.921	0.569	0.535	0.894	0.476	0.707	0.894	0.308	0.779	1													
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.045*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*													
AD55+56	0.645	0.644	0.644	0.557	0.711	0.206	0.156	0.182	0.149	0.041	0.083	0.229	0.218	0.093	0.200	0.206	0.127	0.120	0.200	0.470	0.316	0.200	0.726	0.287	0.224	1											
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.024*	*P = 0.089*	*P = 0.047*	*P = 0.104*	*P = 0.657*	*P = 0.367*	*P = 0.011*	*P = 0.016*	*P = 0.311*	*P = 0.028*	*P = 0.024*	*P = 0.165*	*P = 0.193*	*P = 0.028*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.028*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P = 0.014*													
AD19/190	0.693	0.694	0.693	0.401	0.314	0.921	0.697	0.813	0.667	0.183	0.371	0.975	0.974	0.417	0.894	0.921	0.569	0.535	0.894	0.476	0.707	0.894	0.308	0.779	1.000	0.224	1										
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.045*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P = 0.014*											
AD37	0.271	0.271	0.271	0.128	0.101	0.348	0.459	0.394	0.480	0.572	0.862	0.312	0.329	0.768	0.358	0.348	0.562	0.599	0.358	0.152	0.226	0.358	0.099	0.250	0.320	0.072	0.320	1									
	P = 0.002	*P = 0.002*	*P = 0.002*	*P = 0.161*	*P = 0.237*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.096*	*P = 0.012*	*P < 0.0001*	*P = 0.283*	*P = 0.005*	*P < 0.0001*	*P = 0.437*	*P < 0.0001*										
AD137	0.658	0.658	0.658	0.370	0.290	1.000	0.757	0.882	0.724	0.199	0.403	0.898	0.946	0.453	0.971	1.0	0.618	0.580	0.971	0.438	0.651	0.971	0.284	0.718	0.921	0.206	0.921	0.348	1								
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.029*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.024*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*								
EAD104	0.848	0.850	0.847	0.655	0.513	0.564	0.427	0.498	0.408	0.112	0.227	0.628	0.596	0.255	0.548	0.564	0.349	0.327	0.548	0.777	0.866	0.548	0.503	0.786	0.612	0.365	0.612	0.196	0.564	1							
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.012*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.004*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.032*	*P < 0.0001*						
EAD105	0.645	0.646	0.646	0.359	0.281	0.971	0.779	0.908	0.745	0.205	0.415	0.872	0.918	0.466	1.0	0.971	0.637	0.598	1.0	0.425	0.632	1.0	0.275	0.697	0.894	0.200	0.894	0.358	0.971	0.548	1						
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.025*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.028*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*							
EAD106	0.658	0.658	0.658	0.370	0.290	1.0	0.757	0.882	0.724	0.199	0.403	0.898	0.946	0.453	0.971	1.0	0.618	0.580	0.971	0.438	0.651	0.971	0.284	0.718	0.921	0.206	0.921	0.348	1.0	0.564	0.971	1					
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.029*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.024*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*					
EAD107	0.740	0.741	0.738	0.453	0.355	0.816	0.617	0.720	0.590	0.162	0.329	0.909	0.863	0.369	0.792	0.816	0.504	0.473	0.792	0.537	0.798	0.792	0.348	0.880	0.886	0.252	0.886	0.284	0.816	0.691	0.792	0.816	1				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.076*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.005*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*				
AD57	0.457	0.455	0.456	0.355	0.453	0.131	0.099	0.116	0.095	0.026	0.053	0.146	0.139	0.059	0.127	0.131	0.081	0.076	0.127	0.299	0.201	0.127	0.462	0.183	0.142	0.637	0.142	0.046	0.131	0.232	0.127	0.131	0.161	1			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.153*	*P = 0.280*	*P = 0.208*	*P = 0.302*	*P = 0.777*	*P = 0.566*	*P = 0.111*	*P = 0.130*	*P = 0.519*	*P = 0.165*	*P = 0.153*	*P = 0.378*	*P = 0.408*	*P = 0.165*	*P <0.001*	*P = 0.027*	*P = 0.165*	*P <0.001*	*P = 0.045*	*P = 0.120*	*P <0.001*	*P = 0.120*	*P = 0.621*	*P = 0.153*	*P = 0.010*	*P = 0.165*	*P = 0.153*	*P = 0.079*				
AD58	0.672	0.670	0.670	0.380	0.298	0.972	0.736	0.857	0.704	0.193	0.392	0.924	0.973	0.440	0.944	0.972	0.601	0.564	0.944	0.451	0.670	0.944	0.292	0.738	0.948	0.212	0.948	0.338	0.972	0.580	0.944	0.972	0.839	0.135	1		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.034*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.020*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.141*			
AD61+62	0.851	0.857	0.856	0.690	0.541	0.536	0.405	0.473	0.388	0.107	0.216	0.597	0.566	0.243	0.520	0.536	0.331	0.311	0.520	0.818	0.822	0.520	0.529	0.746	0.582	0.384	0.582	0.186	0.536	0.950	0.520	0.536	0.657	0.245	0.551	1	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.246*	*P = 0.017*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.007*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.042*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.007*	*P < 0.0001*		
AD63+64	0.864	0.865	0.864	0.858	0.672	0.431	0.326	0.380	0.312	0.086	0.174	0.480	0.455	0.195	0.418	0.431	0.266	0.250	0.418	0.983	0.661	0.418	0.658	0.600	0.468	0.478	0.468	0.150	0.431	0.764	0.418	0.431	0.528	0.304	0.443	0.804	1	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.352*	*P = 0.057*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.032*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.102*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.165*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	
AD40	0.645	0.646	0.646	0.359	0.281	0.971	0.779	0.908	0.745	0.205	0.415	0.872	0.918	0.466	1.0	0.971	0.637	0.598	1.0	0.425	0.632	1.0	0.275	0.697	0.894	0.200	0.894	0.358	0.971	0.548	1.0	0.971	0.792	0.127	0.944	0.520	0.418	1
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.025*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.028*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.165*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	
AD50	0.605	0.604	0.604	0.326	0.255	0.882	0.858	1.0	0.820	0.226	0.457	0.792	0.834	0.513	0.908	0.882	0.701	0.658	0.908	0.386	0.575	0.908	0.250	0.633	0.813	0.182	0.813	0.394	0.882	0.498	0.908	0.882	0.720	0.116	0.857	0.473	0.380	0.908	1
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.004*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P = 0.013*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.005*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.047*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.208*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*

Anexo 8. Matriz de correlación del grupo FFS "Feromonas Faciales Sintéticas"

T*:rectal	FR	FC	AU143/145	AU47	AU5	AU109 +110	AU12	AU16	AU17	AU118	AU25	AU26	AU27	AU200	AU201	AU202	AD48	AD68	EAD101	EAD102	EAD103	AD51+52	AD53	AD54	AD55+56	AD19/190	AD37	AD137	EAD104	EAD105	EAD106	EAD107	AD57	AD58	AD61+62	AD63+64	AD40	AD50
1																																				
0.994*	1																																			
0.996*	0.995*	1																																		
0.851*	0.849*	0.853*	1																																	
0.632*	0.631*	0.630*	0.386*	1																																
0.723*	0.721*	0.723*	0.637*	0.233	1																															
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.010*																																
0.585	0.590	0.587	0.464	0.170	0.728	1																														
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.063*	*P < 0.0001*																															
0.630	0.633	0.631	0.513	0.188	0.805	0.904	1																													
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.039*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																														
0.585	0.590	0.587	0.464	0.170	0.728	1.0	0.904	1																												
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.063*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*																													
0.262	0.271	0.271	0.189	0.069	0.297	0.408	0.369	0.408	1																											
P = 0.003	*P = 0.002*	*P = 0.002*	*P = 0.450*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																												
0.479	0.479	0.479	0.357	0.131	0.560	0.769	0.695	0.769	0.531	1																										
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.154*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																												
0.691	0.693	0.693	0.592	0.217	0.928	0.784	0.867	0.784	0.320	0.603	1																									
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.017*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																										
0.680	0.683	0.683	0.576	0.211	0.904	0.805	0.891	0.805	0.329	0.619	0.974	1																								
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.020*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																									
0.216	0.222	0.222	0.154	0.056	0.242	0.332	0.300	0.332	0.813	0.432	0.260	0.267	1																							
P = 0.018	*P = 0.014*	*P = 0.014*	*P = 0.992*	*P = 0.540*	*P = 0.007*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.004*	*P = 0.003*																								
0.712	0.712	0.714	0.622	0.228	0.976	0.746	0.825	0.746	0.304	0.573	0.951	0.926	0.248	1																						
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.012*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.008*																							
0.680	0.683	0.683	0.576	0.211	0.904	0.805	0.891	0.805	0.329	0.619	0.974	1.0	0.267	0.926	1																					
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.020*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P = 0.003*	*P < 0.0001*																						
0.370	0.377	0.378	0.271	0.100	0.426	0.585	0.529	0.585	0.698	0.761	0.459	0.471	0.567	0.436	0.471	1																				
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*	*P = 0.279*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																						
0.262	0.271	0.271	0.189	0.069	0.297	0.408	0.369	0.408	1.0	0.531	0.320	0.329	0.813	0.304	0.329	0.698	1																			
P = 0.003	*P = 0.002*	*P = 0.002*	*P = 0.038*	*P = 0.045*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																				
0.701	0.702	0.704	0.607	0.222	0.952	0.765	0.845	0.765	0.312	0.588	0.975	0.949	0.254	0.975	0.949	0.447	0.312	1																		
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.014*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.005*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*																			
0.859	0.847	0.861	0.752	0.488	0.479	0.349	0.386	0.349	0.142	0.268	0.445	0.433	0.116	0.468	0.433	0.204	0.142	0.456	1																	
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.121*	*P = 0.003*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.208*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.025*	*P = 0.121*	*P < 0.0001*																		
0.840	0.839	0.832	0.917	0.338	0.696	0.506	0.560	0.506	0.207	0.389	0.645	0.629	0.168	0.679	0.629	0.296	0.207	0.662	0.689	1																
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.023*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.067*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P = 0.023*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																		
0.723	0.721	0.723	0.638	0.234	1.0	0.728	0.805	0.728	0.297	0.560	0.928	0.904	0.242	0.976	0.904	0.426	0.297	0.952	0.479	0.696	1															
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.010*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.008*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																	
0.720	0.725	0.724	0.455	0.805	0.290	0.211	0.234	0.211	0.086	0.162	0.269	0.262	0.070	0.283	0.262	0.124	0.086	0.276	0.606	0.417	0.290	1														
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P = 0.020*	*P = 0.010*	*P = 0.020*	*P = 0.349*	*P = 0.076*	*P = 0.002*	*P = 0.003*	*P = 0.446*	*P = 0.001*	*P = 0.003*	*P = 0.178*	*P = 0.349*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*															
0.859	0.868	0.864	0.831	0.441	0.530	0.386	0.427	0.386	0.157	0.297	0.492	0.479	0.128	0.517	0.479	0.226	0.157	0.505	0.904	0.762	0.530	0.548	1													
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.086*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.163*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.013*	*P = 0.086*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*														
0.742	0.741	0.741	0.668	0.245	0.954	0.695	0.768	0.695	0.284	0.534	0.886	0.863	0.231	0.932	0.863	0.406	0.284	0.909	0.502	0.729	0.954	0.304	0.555	1												
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.007*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.011*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*												
0.644	0.642	0.645	0.378	0.970	0.241	0.175	0.194	0.175	0.072	0.135	0.224	0.218	0.058	0.235	0.218	0.103	0.072	0.229	0.503	0.346	0.241	0.830	0.455	0.252	1											
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.008*	*P = 0.055*	*P = 0.033*	*P = 0.055*	*P = 0.437*	*P = 0.142*	*P = 0.0140*	*P = 0.016*	*P = 0.528*	*P = 0.009*	*P = 0.016*	*P = 0.264*	*P = 0.437*	*P = 0.011*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.008*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.005*												
0.820	0.822	0.814	0.852	0.312	0.748	0.544	0.602	0.544	0.222	0.419	0.694	0.676	0.181	0.730	0.676	0.318	0.222	0.712	0.641	0.930	0.748	0.388	0.708	0.784	0.322	1										
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.015*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.048*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.015*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*										
0.370	0.377	0.378	0.271	0.100	0.426	0.585	0.529	0.585	0.698	0.761	0.459	0.471	0.567	0.436	0.471	1.0	0.698	0.447	0.204	0.296	0.426	0.124	0.226	0.406	0.103	0.318	1									
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*	*P = 0.279*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.025*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P = 0.178*	*P = 0.013*	*P < 0.0001*	*P = 0.264*	*P < 0.0001*										
0.782	0.782	0.780	0.744	0.273	0.857	0.624	0.690	0.624	0.255	0.480	0.795	0.774	0.207	0.836	0.774	0.365	0.255	0.816	0.559	0.812	0.857	0.339	0.618	0.898	0.281	0.873	0.365	1								
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.005*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.023*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.005*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*								
0.864	0.850	0.862	0.764	0.480	0.487	0.355	0.392	0.355	0.145	0.273	0.452	0.440	0.118	0.476	0.440	0.208	0.145	0.464	0.983	0.701	0.487	0.596	0.920	0.511	0.494	0.652	0.208	0.569	1							
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.114*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.200*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.022*	*P = 0.114*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.022*	*P < 0.0001*						
0.723	0.721	0.723	0.638	0.234	1.0	0.728	0.805	0.728	0.297	0.560	0.928	0.904	0.242	0.976	0.904	0.426	0.297	0.952	0.479	0.696	1.0	0.290	0.530	0.954	0.241	0.748	0.426	0.857	0.487	1						
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.010*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.008*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.008*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*						
0.712	0.712	0.714	0.622	0.228	0.976	0.746	0.825	0.746	0.304	0.573	0.951	0.926	0.248	1.0	0.926	0.436	0.304	0.975	0.468	0.679	0.976	0.283	0.517	0.932	0.235	0.730	0.436	0.836	0.476	0.976	1					
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.012*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.006*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.009*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*					
0.808	0.805	0.804	0.805	0.295	0.792	0.576	0.637	0.576	0.235	0.443	0.734	0.715	0.191	0.773	0.715	0.337	0.235	0.754	0.605	0.879	0.792	0.367	0.669	0.829	0.304	0.945	0.337	0.924	0.616	0.792	0.773	1				
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.010*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.036*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.010*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.007*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*				
0.406	0.405	0.404	0.210	0.574	0.134	0.098	0.108	0.098	0.040	0.075	0.124	0.121	0.032	0.131	0.121	0.057	0.040	0.128	0.280	0.193	0.134	0.462	0.253	0.141	0.557	0.179	0.057	0.156	0.275	0.134	0.131	0.169	1			
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.021*	*P < 0.0001*	*P = 0.144*	*P = 0.288*	*P = 0.240*	*P = 0.288*	*P = 0.666*	*P = 0.415*	*P = 0.175*	*P = 0.187*	*P = 0.725*	*P = 0.154*	*P = 0.187*	*P = 0.535*	*P = 0.666*	*P = 0.194*	*P = 0.001*	*P = 0.034*	*P = 0.144*	*P < 0.0001*	*P = 0.005*	*P = 0.125*	*P < 0.0001*	*P = 0.050*	*P = 0.535*	*P = 0.087*	*P = 0.002*	*P = 0.144*	*P = 0.154*	*P = 0.064*				
0.825	0.828	0.818	0.868	0.318	0.734	0.535	0.591	0.535	0.218	0.411	0.681	0.664	0.177	0.717	0.684	0.313	0.218	0.699	0.653	0.947	0.734	0.395	0.722	0.769	0.328	0.982	0.313	0.857	0.664	0.734	0.717	0.928	0.183	1		
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.017*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.053*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.017*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.045*			
0.848	0.840	0.854	0.714	0.513	0.455	0.331	0.367	0.331	0.135	0.255	0.423	0.412	0.110	0.444	0.412	0.194	0.135	0.434	0.950	0.655	0.455	0.638	0.859	0.477	0.529	0.609	0.194	0.531	0.934	0.455	0.444	0.575	0.294	0.620	1	
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.141*	*P = 0.057*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.232*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.033*	*P = 0.141*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.033*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*
0.747	0.752	0.751	0.488	0.751	0.311	0.226	0.250	0.226	0.092	0.174	0.289	0.281	0.075	0.304	0.281	0.152	0.092	0.296	0.649	0.447	0.311	0.933	0.587	0.328	0.775	0.416	0.132	0.363	0.638	0.311	0.304	0.393	0.431	0.424	0.683	1
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.012*	*P = 0.005*	*P = 0.012*	*P = 0.315*	*P = 0.057*	*P = 0.001*	*P = 0.001*	*P = 0.415*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P = 0.149*	*P = 0.315*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.149*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*
0.660	0.660	0.658	0.545	0.200	0.855	0.852	0.942	0.852	0.348	0.655	0.921	0.946	0.283	0.876	0.946	0.498	0.348	0.898	0.410	0.595	0.855	0.248	0.453	0.816	0.206	0.639	0.498	0.732	0.417	0.855	0.876	0.677	0.115	0.628	0.389	0.266	1
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.028*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.006*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.024*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.212*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.003*	
0.782	0.782	0.780	0.744	0.273	0.857	0.624	0.690	0.624	0.255	0.480	0.795	0.774	0.207	0.836	0.774	0.365	0.255	0.816	0.559	0.812	0.857	0.339	0.618	0.898	0.281	0.873	0.365	1.0	0.569	0.857	0.836	0.924	0.156	0.857	0.531	0.363	0.732	1
P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.005*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.023*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.005*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.087*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*

Anexo 9. Matriz de correlación de grupo CONTROL "Placebo"

	T° rectal	FR	FC	Arch back	Approach	Attack	Avoid	Bare teeth	Body rub	Body shake	Crouch	Climb	Clawing	Drag	Sidarma	Flee	Flinch	Freeze	Groom	Ground slapping	Head but	Head rub	Hiding	Huddling	Investigate	Jumping	Lick	Lying	Nuzzle	Piloerection	Standing	Retreat	Roll on back	Running	Sitting	Sleeping	Sniff	Stare	Stretching	Tail swish	Threaten	Tail wave	Trembling	Urinate	Vocalize	Walking	Watch	Yawn	Kneading
T°rectal	1																																														
FR	0.982	1																																													
	P = 0.0001	*P = 0.0001*																																													
FC	0.980	0.958	1																																												
	P = 0.0001	*P = 0.0001*																																													
Arch back	0.762	0.790	0.737	1																																											
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																												
Approach	0.585	0.676	0.588	0.578	1																																									
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																											
Attack	0.596	0.688	0.583	0.601	0.962	1																																								
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																										
Avoid	0.795	0.804	0.755	0.889	0.514	0.535	1																																								
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																										
Bare teeth	0.619	0.713	0.612	0.646	0.895	0.930	0.575	1																																							
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																									
Body rub	0.505	0.581	0.451	0.425	0.735	0.707	0.578	0.658	1																																						
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																								
Body shake	0.285	0.343	0.271	0.207	0.358	0.344	0.194	0.330	0.487	1																																					
	P = 0.0157	*P = 0.0146*	*P = 0.0152*	*P = 0.0232*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0441*	*P = 0.0003*	*P = 0.0001*																																							
Crouch	0.724	0.772	0.713	0.898	0.644	0.670	0.798	0.720	0.473	0.231	1																																				
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.011*																																					
Climb	0.607	0.700	0.597	0.624	0.927	0.964	0.555	0.965	0.681	0.332	0.695	1																																			
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																				
Clawing	0.607	0.700	0.597	0.624	0.927	0.964	0.555	0.965	0.681	0.332	0.695	1.0	1																																		
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0*																																			
Drag	0.607	0.700	0.597	0.624	0.927	0.964	0.555	0.965	0.681	0.332	0.695	1.0	1.0	1																																	
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0*	*P = 0*																																			
Sidarma	0.201	0.261	0.223	0.146	0.252	0.243	0.130	0.226	0.343	0.174	0.162	0.234	0.234	0.234	1																																
	P = 0.098	*P = 0.085*	*P = 0.085*	*P = 0.112*	*P = 0.005*	*P = 0.007*	*P = 0.158*	*P = 0.013*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.076*	*P = 0.010*	*P = 0.010*	*P = 0.010*																																	
Flee	0.693	0.763	0.692	0.836	0.708	0.737	0.725	0.792	0.521	0.254	0.909	0.765	0.765	0.765	0.179	1																																
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Flinch	0.756	0.787	0.733	0.980	0.590	0.614	0.671	0.660	0.434	0.211	0.917	0.637	0.637	0.637	0.149	0.833	1																															
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Freeze	0.795	0.804	0.755	0.889	0.514	0.535	1.000	0.575	0.378	0.194	0.798	0.555	0.555	0.555	0.130	0.725	0.871	1																															
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.158*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Groom	0.627	0.723	0.626	0.668	0.865	0.900	0.594	0.967	0.636	0.310	0.744	0.934	0.934	0.934	0.218	0.819	0.682	0.594	1																														
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.017*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Ground slapping	0.574	0.664	0.549	0.554	0.959	0.922	0.493	0.858	0.767	0.374	0.617	0.889	0.889	0.889	0.263	0.679	0.566	0.493	0.830	1																												
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Head but	0.394	0.445	0.348	0.295	0.511	0.491	0.263	0.457	0.695	0.701	0.329	0.473	0.473	0.473	0.494	0.362	0.302	0.263	0.442	0.533	1																											
	P = 0.0005	*P = 0.0005*	*P = 0.0005*	*P = 0.001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.103*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0053*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Head rub	0.563	0.650	0.530	0.530	0.917	0.882	0.471	0.830	0.802	0.391	0.590	0.850	0.850	0.850	0.275	0.650	0.541	0.471	0.793	0.956	0.557	1																									
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0002*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Hiding	0.762	0.790	0.737	1.0	0.578	0.601	0.889	0.646	0.425	0.207	0.898	0.624	0.624	0.624	0.146	0.816	0.980	0.889	0.668	0.554	0.295	0.530	1																									
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.023*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.112*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Huddling	0.351	0.400	0.315	0.255	0.441	0.424	0.226	0.394	0.599	0.813	0.284	0.408	0.408	0.408	0.572	0.312	0.260	0.226	0.381	0.459	0.862	0.480	0.255	1																								
	P = 0.02	*P = 0.002*	*P = 0.002*	*P = 0.005*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.012*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0005*	*P = 0.004*	*P = 0.012*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.005*																																	
Investigate	0.683	0.758	0.685	0.795	0.727	0.756	0.707	0.813	0.535	0.260	0.886	0.784	0.784	0.784	0.183	0.975	0.812	0.707	0.840	0.697	0.371	0.967	0.795	0.320	1																								
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.004*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.045*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Jumping	0.585	0.676	0.588	0.578	1.0	0.962	0.514	0.895	0.735	0.358	0.644	0.927	0.927	0.927	0.252	0.708	0.590	0.514	0.865	0.959	0.511	0.917	0.578	0.441	0.727	1																								
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.005*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Lick	0.802	0.807	0.759	0.857	0.495	0.515	0.964	0.554	0.364	0.177	0.769	0.535	0.535	0.535	0.125	0.699	0.839	0.964	0.572	0.475	0.253	0.454	0.857	0.218	0.681	0.495	1																								
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.053*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.174*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Lying	0.831	0.822	0.780	0.639	0.370	0.384	0.719	0.413	0.272	0.132	0.574	0.399	0.399	0.399	0.093	0.522	0.626	0.719	0.427	0.354	0.189	0.339	0.639	0.183	0.508	0.370	0.746	1																								
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.002*	*P = 0.159*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.311*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.038*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.076*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Nuzzle	0.776	0.795	0.744	0.960	0.555	0.577	0.926	0.621	0.408	0.199	0.862	0.599	0.599	0.599	0.140	0.784	0.941	0.926	0.642	0.522	0.284	0.509	0.960	0.245	0.794	0.555	0.892	0.698	1																								
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.029*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.127*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.007*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Piloerection	0.795	0.804	0.755	0.889	0.514	0.535	1.0	0.575	0.378	0.184	0.798	0.555	0.555	0.555	0.130	0.725	0.871	1.0	0.594	0.463	0.263	0.471	0.889	0.226	0.707	0.514	0.964	0.719	0.926	1																								
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.158*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.038*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.013*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Standing	0.787	0.800	0.752	0.924	0.534	0.555	0.963	0.597	0.393	0.191	0.829	0.576	0.576	0.576	0.135	0.754	0.905	0.963	0.617	0.512	0.273	0.490	0.924	0.235	0.734	0.534	0.928	0.692	0.962	0.963	1																								
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.036*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.143*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.002*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.003*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Retreat	0.708	0.767	0.703	0.857	0.674	0.701	0.762	0.754	0.496	0.242	0.954	0.728	0.728	0.728	0.170	0.952	0.875	0.762	0.780	0.647	0.345	0.619	0.857	0.297	0.928	0.674	0.734	0.548	0.823	0.762	0.792	1																								
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.008*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.063*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*																																	
Roll on back	0.429	0.484	0.378	0.332	0.574	0.552	0.295	0.513	0.780	0.624	0.369	0.532	0.532	0.532	0.440	0.406	0.339	0.295	0.496	0.598	0.891	0.626	0.332	0.768	0.417	0.574	0.284	0.212	0.319	0.295	0.306	0.387	1																								
	P = 0.0001	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*	*P = 0.0001*

Anexo 10. Matriz de correlación del grupo CBD "Cannabidiol"

	T° rectal	FR	FC	Arch back	Approach	Attack	Avoid	Bare teeth	Body rub	Body shake	Crouch	Climb	Clawing	Drag	Elaborate	Flee	Flinch	Freeze	Groom	Ground slapping	Head butt	Head rub	Hiding	Huddling	Investigate	Jumping	Lick	Lying	Nozzle	Piloerection	Standing	Retreat	Rolls on back	Running	Sitting	Sleeping	Sniff	Stare	Stretching	Tail swish	Threaten	Tail wave	Trembling	Urinate	Vocalize	Walking	Watch	Yawn	Kneading
T° rectal	1																																														
FR	0.953	1																																													
	P< 0.0001																																														
FC	0.984	0.962	1																																												
	P< 0.0001	*P< 0.0001*																																													
Arch back	0.665	0.761	0.711	1																																											
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																												
Approach	0.488	0.580	0.575	0.546	1																																									
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																											
Attack	0.409	0.510	0.516	0.442	0.809	1																																								
	P< 0.0005	*P< 0.0005*	*P< 0.0005*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																										
Avoid	0.706	0.813	0.724	0.819	0.447	0.382	1																																								
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0002*	*P< 0.0001*																																									
Bare teeth	0.518	0.606	0.599	0.592	0.922	0.746	0.485	1																																							
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																								
Body rub	0.304	0.434	0.411	0.310	0.567	0.701	0.254	0.523	1																																						
	P< 0.025	*P< 0.014*	*P< 0.014*	*P< 0.0005*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.005*	*P< 0.0001*																																							
Body shake	0.231	0.345	0.317	0.218	0.400	0.494	0.179	0.368	0.704	1																																					
	P< 0.088	*P< 0.065*	*P< 0.085*	*P< 0.016*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.050*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																						
Crouch	0.692	0.794	0.721	0.887	0.484	0.392	0.924	0.525	0.275	0.193	1																																				
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0062*	*P< 0.014*																																					
Climb	0.304	0.434	0.411	0.310	0.567	0.701	0.254	0.523	1.0	0.704	0.275	1																																			
	P< 0.025	*P< 0.014*	*P< 0.014*	*P< 0.0005*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.005*	*P< 0.0001*	*P< 9*	*P< 0.0001*	*P< 0.092*																																				
Clawing	0.450	0.547	0.551	0.496	0.909	0.891	0.406	0.838	0.624	0.440	0.440	0.624	1																																		
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																		
Drag	0.586	0.673	0.646	0.718	0.761	0.616	0.588	0.825	0.432	0.304	0.636	0.432	0.692	1																																	
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																		
Elaborea	0.547	0.632	0.621	0.636	0.858	0.695	0.521	0.931	0.487	0.343	0.564	0.487	0.780	0.886	1																																	
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																		
Flee	0.598	0.694	0.659	0.756	0.722	0.585	0.619	0.783	0.410	0.289	0.670	0.410	0.656	0.949	0.841	1																																	
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																		
Flinch	0.650	0.745	0.707	0.934	0.585	0.473	0.765	0.635	0.332	0.234	0.828	0.332	0.532	0.769	0.681	0.810	1																															
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.018*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																		
Freeze	0.704	0.808	0.722	0.840	0.459	0.371	0.975	0.498	0.260	0.183	0.948	0.260	0.417	0.603	0.535	0.635	0.784	1																															
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.004*	*P< 0.045*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																	
Groom	0.450	0.547	0.551	0.496	0.909	0.891	0.406	0.838	0.624	0.440	0.440	0.624	1.0	0.692	0.780	0.656	0.532	0.417	1																														
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																	
Ground slapping	0.231	0.345	0.317	0.218	0.400	0.494	0.179	0.368	0.704	1.0	0.193	0.704	0.440	0.304	0.343	0.289	0.234	0.183	0.440	1																													
	P< 0.085	*P< 0.065*	*P< 0.085*	*P< 0.016*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.050*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.010*	*P< 0.045*	*P< 0.0001*																																	
Head butt	0.304	0.434	0.411	0.310	0.567	0.701	0.254	0.523	1.0	0.704	0.275	1.0	0.624	0.432	0.487	0.410	0.332	0.260	0.624	0.704	1																											
	P< 0.025	*P< 0.014*	*P< 0.014*	*P< 0.0005*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.005*	*P< 0.0001*	*P< 0*	*P< 0.0001*	*P< 0.062*	*P< 0*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0002*	*P< 0.014*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																	
Head rub	0.547	0.632	0.621	0.636	0.858	0.695	0.521	0.931	0.487	0.343	0.564	0.487	0.780	0.886	1.0	0.841	0.681	0.535	0.780	0.343	0.487	1																											
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P= 9*	*P< 0.0001*	*P< 0.0002*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0039*	*P= 0.003*	*P< 0.0001*																																	
Hiding	0.700	0.801	0.722	0.863	0.471	0.381	0.949	0.511	0.267	0.188	0.973	0.267	0.428	0.819	0.540	0.652	0.805	0.974	0.428	0.188	0.267	0.549	1																										
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.003*	*P< 0.039*	*P< 0.0001*	*P< 0.003*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.039*	*P= 0.003*	*P< 0.0001*																																	
Huddling	0.365	0.472	0.467	0.381	0.698	0.862	0.312	0.643	0.813	0.572	0.338	0.813	0.768	0.531	0.599	0.504	0.408	0.320	0.768	0.572	0.813	0.599	0.329	1																										
	P< 0.002	*P< 0.002*	*P< 0.002*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0005*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0002*																																	
Investigate	0.518	0.606	0.599	0.592	0.922	0.746	0.485	1.0	0.523	0.368	0.525	0.523	0.838	0.825	0.931	0.783	0.635	0.498	0.838	0.368	0.523	0.931	0.511	0.643	1																										
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P= 9*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																	
Jumping	0.409	0.510	0.516	0.442	0.809	1.0	0.362	0.746	0.701	0.494	0.392	0.701	0.891	0.616	0.695	0.585	0.473	0.371	0.891	0.494	0.701	0.695	0.381	0.862	0.746	1																										
	P< 0.0005	*P< 0.0005*	*P< 0.0005*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P= 0*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																	
Lick	0.729	0.825	0.724	0.744	0.406	0.329	0.909	0.441	0.231	0.162	0.839	0.231	0.369	0.534	0.473	0.563	0.695	0.886	0.369	0.162	0.231	0.473	0.863	0.284	0.441	0.329	1																								
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0002*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.011*	*P< 0.076*	*P< 0.0001*	*P< 0.011*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.076*	*P< 0.011*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0002*	*P< 0.0001*	*P< 0.0002*																																	
Lying	0.794	0.766	0.736	0.420	0.229	0.186	0.513	0.249	0.130	0.092	0.474	0.130	0.209	0.302	0.267	0.318	0.392	0.500	0.209	0.092	0.130	0.267	0.487	0.160	0.249	0.186	0.585	1																								
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.011*	*P< 0.042*	*P< 0.0001*	*P< 0.006*	*P< 0.156*	*P< 0.319*	*P< 0.0001*	*P< 0.156*	*P< 0.023*	*P< 0.0008*	*P< 0.003*	*P< 0.0004*	*P< 0.0002*	*P< 0.0001*	*P< 0.022*	*P< 0.319*	*P< 0.156*	*P< 0.003*	*P< 0.0001*	*P< 0.081*	*P< 0.0026*	*P< 0.042*	*P< 0.0001*																																	
Nozzle	0.586	0.673	0.646	0.718	0.761	0.616	0.588	0.825	0.432	0.304	0.636	0.432	0.692	1.0	0.886	0.949	0.769	0.603	0.692	0.304	0.432	0.886	0.619	0.531	0.825	0.616	0.534	0.302	1																								
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0008*																																	
Piloerection	0.692	0.794	0.721	0.887	0.484	0.392	0.924	0.525	0.275	0.193	1.0	0.275	0.440	0.636	0.564	0.670	0.828	0.948	0.440	0.193	0.275	0.564	0.973	0.338	0.525	0.392	0.839	0.474	0.636	1																								
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.002*	*P< 0.034*	*P= 0*	*P< 0.002*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.034*	*P< 0.002*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*																																	
Rolls on back	0.518	0.606	0.599	0.592	0.922	0.746	0.485	1.0	0.523	0.368	0.525	0.523	0.838	0.825	0.931	0.783	0.635	0.498	0.838	0.368	0.523	0.931	0.511	0.643	1.0	0.746	0.441	0.249	0.825	0.525	0.838	0.635	1																								
	P< 0.0001	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*	*P< 0.0001*

Anexo 10. Matriz de correlación de grupo GABA "Gabapentina"

	T° rectal	FR	FC	Arch back	Approach	Attack	Avoid	Bare teeth	Body rub	Body shake	Crouch	Climb	Clawing	Drag	Salorrea	Flee	Flinch	Freeze	Groom	Ground slapping	Head but	Head rub	Hiding	Huddling	Investigate	Jumping	Lick	Lying	Nuzzle	Piloerection	Standing	Retreat	Roll on back	Running	Sitting	Sleeping	Sniff	Stare	Stretching	Tail swish	Threaten	Tail wave	Trembling	Urinate	Vocalize	Walking	Watch	Yawn	Kneading
T° rectal	1																																														
FR	0.929	1																																													
	P < 0.0001																																														
FC	0.984	0.970	1																																												
	P < 0.0001	*P < 0.0001*																																														
Arch back	0.641	0.763	0.719	1																																											
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																												
Approach	0.516	0.680	0.591	0.636	1																																									
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																											
Attack	0.401	0.539	0.466	0.440	0.692	1																																								
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																										
Avoid	0.659	0.781	0.728	0.924	0.588	0.406	1																																								
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																									
Bare teeth	0.476	0.650	0.550	0.564	0.886	0.780	0.521	1																																							
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																								
Body rub	0.476	0.650	0.550	0.564	0.886	0.780	0.521	1.0	1																																						
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0*																																							
Body shake	0.191	0.243	0.242	0.193	0.304	0.440	0.179	0.343	0.343	1																																					
	P < 0.087	*P < 0.096*	*P < 0.085*	*P < 0.034*	*P < 0.0007*	*P < 0.0001*	*P < 0.050*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																							
Crouch	0.632	0.757	0.715	0.972	0.655	0.453	0.898	0.580	0.580	0.199	1																																				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.029*																																					
Climb	0.516	0.680	0.591	0.636	1.0	0.692	0.588	0.886	0.886	0.304	0.655	1																																			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.001*	*P < 0.0001*																																				
Clawing	0.541	0.700	0.624	0.704	0.905	0.626	0.650	0.802	0.802	0.275	0.724	0.905	1																																		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																			
Drag	0.429	0.586	0.499	0.484	0.761	0.909	0.447	0.858	0.858	0.400	0.498	0.761	0.688	1																																	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																		
Salorrea	0.531	0.692	0.608	0.670	0.949	0.656	0.619	0.841	0.841	0.289	0.690	0.949	0.953	0.722	1																																
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																	
Flee	0.606	0.737	0.698	0.887	0.718	0.496	0.819	0.636	0.636	0.218	0.912	0.718	0.793	0.546	0.756	1																																
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.017*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																	
Flinch	0.632	0.757	0.715	0.972	0.655	0.453	0.898	0.580	0.580	0.199	1.0	0.655	0.724	0.498	0.690	0.912	1																																
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.029*	*P < 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																	
Freeze	0.652	0.776	0.726	0.948	0.603	0.417	0.975	0.535	0.535	0.183	0.921	0.603	0.667	0.459	0.635	0.840	0.921	1																															
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.045*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																	
Groom	0.531	0.692	0.608	0.670	0.949	0.656	0.619	0.841	0.841	0.289	0.690	0.949	0.953	0.722	1.0	0.756	0.690	0.635	1																														
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																																
Ground slapping	0.272	0.345	0.334	0.275	0.432	0.624	0.254	0.487	0.487	0.704	0.283	0.432	0.391	0.567	0.410	0.310	0.283	0.260	0.410	1																												
	P < 0.014	*P < 0.015*	*P < 0.014*	*P < 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.005*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0005*	*P < 0.001*	*P < 0.004*	*P < 0.0001*																															
Head but	0.325	0.424	0.387	0.338	0.531	0.768	0.312	0.599	0.599	0.572	0.348	0.531	0.480	0.698	0.504	0.391	0.348	0.320	0.504	0.813	1																											
	P < 0.002	*P < 0.002*	*P < 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0005*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.0003*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																															
Head rub	0.541	0.700	0.624	0.704	0.905	0.626	0.650	0.802	0.802	0.275	0.724	0.905	1.0	0.688	0.953	0.793	0.724	0.667	0.953	0.391	0.480	1																									
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																															
Hiding	0.531	0.692	0.608	0.670	0.949	0.656	0.619	0.841	0.841	0.289	0.690	0.949	0.953	0.722	1.000	0.756	0.690	0.635	1.0	0.410	0.504	0.953	1																								
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																															
Huddling	0.272	0.345	0.334	0.275	0.432	0.624	0.254	0.487	0.487	0.704	0.283	0.432	0.391	0.567	0.410	0.310	0.283	0.260	0.410	1.0	0.813	0.391	0.410	1																								
	P < 0.014	*P < 0.015*	*P < 0.014*	*P < 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.005*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0005*	*P < 0.001*	*P < 0.004*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																															
Investigate	0.541	0.700	0.624	0.704	0.905	0.626	0.650	0.802	0.802	0.275	0.724	0.905	1.0	0.688	0.953	0.793	0.724	0.667	0.953	0.391	0.480	1.0	0.953	0.391	1																								
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																															
Jumping	0.496	0.667	0.570	0.601	0.944	0.732	0.555	0.939	0.939	0.322	0.618	0.944	0.854	0.806	0.896	0.676	0.618	0.569	0.896	0.457	0.562	0.854	0.896	0.457	0.854	1																						
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																								
Lick	0.676	0.802	0.739	0.839	0.534	0.369	0.909	0.473	0.473	0.162	0.816	0.534	0.590	0.406	0.563	0.744	0.816	0.886	0.563	0.231	0.284	0.590	0.563	0.231	0.590	0.504	1																					
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.078*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.011*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.011*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																							
Lying	0.792	0.792	0.810	0.451	0.287	0.198	0.488	0.254	0.254	0.087	0.438	0.287	0.317	0.218	0.302	0.400	0.438	0.476	0.302	0.124	0.152	0.317	0.302	0.124	0.317	0.271	0.537	1																					
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P = 0.029*	*P < 0.0001*	*P = 0.005*	*P < 0.0001*	*P < 0.344*	*P < 0.0001*	*P = 0.001*	*P = 0.0004*	*P = 0.016*	*P = 0.0007*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0007*	*P = 0.178*	*P = 0.097*	*P = 0.0004*	*P = 0.0007*	*P = 0.178*	*P = 0.0004*	*P = 0.002*	*P < 0.0001*																							
Nuzzle	0.632	0.757	0.715	0.972	0.655	0.453	0.898	0.580	0.580	0.199	1.0	0.655	0.724	0.498	0.690	0.912	1.0	0.921	0.690	0.283	0.348	0.724	0.690	0.283	0.724	0.618	0.816	0.438	1																				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.029*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0002*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																						
Piloerection	0.652	0.776	0.726	0.948	0.603	0.417	0.975	0.535	0.535	0.183	0.921	0.603	0.667	0.459	0.635	0.840	0.921	1.0	0.635	0.260	0.320	0.667	0.635	0.260	0.667	0.569	0.886	0.476	0.921	1																		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.045*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P = 0*	*P < 0.0001*	*P < 0.0004*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0004*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																						
Standing	0.598	0.731	0.692	0.857	0.742	0.513	0.792	0.658	0.658	0.226	0.882	0.742	0.820	0.565	0.782	0.967	0.882	0.813	0.782	0.320	0.394	0.820	0.782	0.320	0.820	0.701	0.720	0.386	0.882	0.813	1																	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.013*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																					
Retreat	0.575	0.719	0.671	0.798	0.798	0.552	0.737	0.707	0.707	0.243	0.821	0.798	0.882	0.607	0.840	0.900	0.821	0.756	0.840	0.344	0.424	0.882	0.840	0.344	0.882	0.753	0.670	0.360	0.821	0.756	0.930	1															
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.038*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*																				
Roll on back	0.455	0.623	0.525	0.525	0.825	0.838	0.485	0.931	0.931	0.398	0.540	0.825	0.747	0.922	0.783	0.592	0.540	0.498	0.783	0.523	0.643	0.747	0.783	0.523	0.747	0.874	0.441	0.237	0.540	0.498	0.613	0.659	1														
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*

Anexo 12. Matriz de correlación del grupom FFS "Feromonas Faciales Sintéticas"

	T° rectal	FR	FC	Arch back	Approach	Attack	Avoid	Bare teeth	Body rub	Body shake	Crouch	Climb	Clawing	Drag	Sidarrea	Flee	Flinch	Freeze	Groom	Ground slapping	Head but	Head rub	Hiding	Huddling	Investigate	Jumping	Lick	Lying	Nuzzle	Piloerection	Standing	Retreat	Roll on back	Running	Sitting	Sleeping	Sniff	Stare	Stretching	Tail swish	Threaten	Tail wave	Trembling	Urinate	Vocalize	Walking	Watch	Yawn	Kneading
T° rectal	1																																														
FR	0.900	1																																													
	P < 0.0001																																														
FC	0.927	0.982	1																																												
	P < 0.0001	P < 0.0001																																													
Arch back	0.666	0.775	0.759	1																																											
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																																												
Approach	0.476	0.711	0.666	0.590	1																																									
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																																										
Attack	0.375	0.637	0.595	0.441	0.747	1																																								
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																																									
Avoid	0.673	0.777	0.761	0.978	0.577	0.431	1																																								
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																																								
Bare teeth	0.507	0.734	0.684	0.646	0.917	0.685	0.629	1																																							
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																																								
Body rub	0.290	0.585	0.496	0.329	0.557	0.746	0.322	0.511	1																																							
	P = 0.0058	P < 0.0005	P < 0.0005	P = 0.0002	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.0003	P < 0.0001																																							
Body shake	0.221	0.453	0.381	0.231	0.391	0.523	0.225	0.358	0.701	1																																						
	P = 0.068	P = 0.014	P = 0.034	P = 0.111	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.113	P < 0.0001	P < 0.0001																																							
Crouch	0.631	0.773	0.747	0.909	0.650	0.485	0.889	0.708	0.362	0.254	1																																					
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.005																																						
Climb	0.495	0.723	0.675	0.617	0.956	0.714	0.604	0.959	0.533	0.374	0.679	1																																			
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																																				
Clawing	0.443	0.684	0.684	0.646	0.534	0.905	0.825	0.522	0.830	0.616	0.432	0.586	0.865	1																																		
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																																			
Drag	0.460	0.697	0.659	0.563	0.953	0.783	0.550	0.874	0.585	0.410	0.619	0.911	0.949	1																																		
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																																			
Flee	0.570	0.770	0.714	0.768	0.769	0.574	0.751	0.838	0.428	0.300	0.845	0.804	0.695	0.732		1																																	
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.002	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																																		
Flinch	0.557	0.768	0.707	0.744	0.793	0.592	0.726	0.885	0.442	0.310	0.819	0.830	0.718	0.756		0.969	1																													
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001																																
Freeze	0.640	0.773	0.752	0.932	0.634	0.473	0.911	0.691	0.353	0.248	0.675	0.663	0.573	0.604		0.825	0.799	1																												
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.001	P = 0.006	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001																															
Groom	0.425	0.672	0.635	0.504	0.854	0.874	0.493	0.784	0.652	0.457	0.555	0.817	0.944	0.896		0.657	0.678	0.541	1																												
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																														
Head but	0.257	0.542	0.447	0.284	0.480	0.643	0.277	0.441	0.862	0.813	0.312	0.459	0.531	0.504		0.369	0.381	0.304	0.562		1																											
	P = 0.102	P = 0.052	P = 0.102	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.102	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.0007	P < 0.0001																													
Head rub	0.401	0.655	0.618	0.473	0.802	0.931	0.463	0.735	0.695	0.487	0.521	0.767	0.886	0.841		0.616	0.636	0.508	0.939		0.599	1																									
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001																											
Hiding	0.582	0.772	0.721	0.792	0.745	0.557	0.775	0.813	0.415	0.291	0.872	0.779	0.674	0.710		0.970	0.939	0.850	0.637		0.358	0.598	1																								
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001																									
Huddling	0.290	0.565	0.496	0.329	0.557	0.746	0.322	0.511	1.0	0.701	0.362	0.533	0.616	0.585		0.428	0.442	0.353	0.652		0.862	0.695	0.415	1																							
	P = 0.0058	P < 0.0005	P < 0.0005	P = 0.0002	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.0003	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																								
Investigate	0.443	0.684	0.646	0.534	0.905	0.825	0.522	0.830	0.616	0.432	0.588	0.865	1.0	0.949		0.695	0.718	0.573	0.944		0.531	0.886	0.674	0.616	1																					
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																					
Jumping	0.476	0.711	0.666	0.590	1.0	0.747	0.577	0.917	0.557	0.391	0.650	0.956	0.905	0.953		0.769	0.763	0.634	0.854		0.480	0.802	0.745	0.557	0.905	1																				
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																					
Lick	0.679	0.778	0.765	0.957	0.565	0.422	0.978	0.616	0.315	0.221	0.869	0.591	0.511	0.538		0.735	0.712	0.691	0.482		0.271	0.453	0.758	0.315	0.511	0.565	1																				
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0005	P < 0.015	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P = 0.052	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.0005	P < 0.0001	P < 0.0001																					
Lying	0.746	0.746	0.753	0.635	0.375	0.286	0.649	0.409	0.209	0.146	0.577	0.392	0.339	0.357		0.488	0.472	0.591	0.320		0.180	0.300	0.503	0.209	0.339	0.375	0.664	1																			
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.016	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.022	P < 0.111	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P = 0.169	P = 0.0008	P < 0.0001	P = 0.122	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																				
Nuzzle	0.604	0.775	0.731	0.839	0.704	0.525	0.821	0.767	0.392	0.275	0.924	0.736	0.636	0.670		0.915	0.887	0.901	0.601		0.338	0.564	0.944	0.392	0.636	0.704	0.803	0.533	1																			
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.002	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																			
Piloerection	0.640	0.773	0.752	0.932	0.634	0.473	0.911	0.691	0.353	0.248	0.675	0.663	0.573	0.604		0.825	0.799	1.0	0.541		0.304	0.508	0.850	0.353	0.573	0.634	0.891	0.591	0.901	1																	
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001		P < 0.001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																	
Standing	0.545	0.761	0.700	0.720	0.820	0.613	0.704	0.895	0.457	0.320	0.792	0.858	0.742	0.782		0.937	0.967	0.772	0.701		0.394	0.658	0.908	0.457	0.742	0.620	0.888	0.457	0.857	0.772	1																
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																
Retreat	0.557	0.768	0.707	0.744	0.793	0.592	0.728	0.865	0.442	0.310	0.819	0.830	0.718	0.756		0.969	1.0	0.799	0.676		0.381	0.636	0.939	0.442	0.718	0.793	0.712	0.472	0.887	0.769	0.967	1															
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001																
Roll on back	0.321	0.587	0.535	0.369	0.626	0.838	0.361	0.574	0.891	0.624	0.406	0.598	0.692	0.656		0.481	0.496	0.396	0.752		0.768	0.780	0.466	0.891	0.692	0.626	0.353	0.234	0.440	0.396	0.513	0.496	1														
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0007	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.059	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001															
Running	0.375	0.637	0.595	0.441	0.747	1.0	0.431	0.685	0.746	0.523	0.485	0.714	0.522	0.783		0.574	0.592	0.473	0.874		0.643	0.931	0.557	0.746	0.825	0.747	0.422	0.280	0.525	0.473	0.613	0.592	0.838	1													
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001													
Sitting	0.673	0.777	0.751	0.978	0.577	0.431	1.0	0.629	0.322	0.225	0.889	0.604	0.522	0.550		0.751	0.728	0.911	0.483		0.277	0.463	0.775	0.322	0.522	0.577	0.978	0.646	0.821	0.911	0.704	0.728	0.361	0.431	1												
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.013	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P = 0.02	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001												
Sleeping	0.737	0.764	0.750	0.729	0.430	0.321	0.745	0.469	0.240	0.168	0.662	0.450	0.389	0.410		0.560	0.542	0.679	0.368		0.307	0.345	0.577	0.240	0.389	0.430	0.762	0.871	0.612	0.679	0.524	0.542	0.269	0.321	0.745	1											
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.008	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.013	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001											
Sniff	0.604	0.775	0.731	0.839	0.704	0.525	0.821	0.767	0.392	0.275	0.924	0.736	0.636	0.670		0.915	0.887	0.901	0.601		0.338	0.564	0.944	0.392	0.636	0.704	0.803	0.533	1.0	0.901	0.857	0.887	0.440	0.525	0.821	0.612	1										
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001									
Stare	0.673	0.777	0.751	0.978	0.577	0.431	1.0	0.629	0.322	0.225	0.889	0.604	0.522	0.550		0.751	0.728	0.911	0.483		0.277	0.463	0.775	0.322	0.522	0.577	0.978	0.646	0.821	0.911	0.704	0.728	0.361	0.431	1.0	0.746	0.821	1								
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0003	P < 0.013	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P = 0.02	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001									
Stretching	0.290	0.585	0.496	0.329	0.557	0.746	0.322	0.511	1.0	0.701	0.362	0.533	0.616	0.585		0.428	0.442	0.353	0.652		0.862	0.695	0.415	1.0	0.616	0.557	0.315	0.209	0.392	0.353	0.457	0.442	0.891	0.746	0.322	0.240	0.392	0.322	1							
	P = 0.0058	P < 0.0005	P < 0.0005	P = 0.0002	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.0003	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001								
Tail swish	0.570	0.770	0.714	0.768	0.769	0.574	0.751	0.838	0.428	0.300	0.845	0.804	0.695	0.732		1.0	0.969	0.825	0.657		0.369	0.616	0.970	0.428	0.695	0.769	0.755	0.488	0.915	0.825	0.937	0.969	0.481	0.574	0.751	0.593	0.915	0.751	0.428	1						
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001						
Threaten	0.520	0.746	0.689	0.670	0.882	0.659	0.655	0.962	0.491	0.344	0.737	0.922	0.798	0.840		0.871	0.900	0.719	0.753		0.424	0.707	0.845	0.491	0.798	0.882	0.640	0.425	0.798	0.719	0.930	0.900	0.552	0.659	0.655	0.488	0.798	0.655	0.491	0.871	1					
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001					
Tail wave	0.570	0.770	0.714	0.768	0.769	0.574	0.751	0.838	0.428	0.300	0.845	0.804	0.695	0.732		1.0	0.969	0.825	0.657		0.369	0.616	0.970	0.428	0.695	0.769	0.755	0.488	0.915	0.825	0.937	0.969	0.481	0.574	0.751	0.593	0.915	0.751	0.428	1.0	0.871	1				
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001					
Trembling	0.631	0.773	0.747	0.909	0.650	0.485	0.889	0.708	0.362	0.254	0.675	0.679	0.588	0.619		0.845	0.819	0.975	0.555		0.332	0.521	0.672	0.362	0.588	0.650	0.869	0.577	0.924	0.975	0.792	0.819	0.406	0.485	0.889	0.662	0.924	0.889	0.362	0.845	0.737	0.845	1			
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.005	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001			
Urinate	0.221	0.453	0.381	0.231	0.391	0.523	0.225	0.358	0.701	1.0	0.254	0.374	0.432	0.410		0.300	0.310	0.248	0.457		0.813	0.487	0.291	0.701	0.432	0.391	0.221	0.146	0.275	0.248	0.320	0.310	0.624	0.523	0.225	0.168	0.275	0.225	0.701	0.300	0.344	0.300	0.254	1		
	P = 0.068	P = 0.014	P = 0.034	P = 0.111	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.113	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P = 0.008	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P = 0.016	P = 0.122	P = 0.001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001		
Vocalize	0.595	0

Anexo 13. Matriz de correlación de CSS del grupo control "Placebo"

	T° rectal	FR	FC	CSS MEDIA	CUERPO	VIENTRE	PIERNAS	COLA	CABEZA	OREJAS	BIGOTES
T° rectal	1										
FR	0.982	1									
	P < 0.0001										
FC	0.980	0.958	1								
	P < 0.0001	*P < 0.0001*									
CSS MEDIA	0.934	0.919	0.897	1							
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*								
CUERPO	0.945	0.922	0.929	0.973	1						
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*							
VIENTRE	0.924	0.904	0.888	0.993	0.955	1					
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*						
PIERNAS	0.906	0.904	0.859	0.966	0.926	0.952	1				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*					
COLA	0.933	0.899	0.906	0.965	0.946	0.971	0.920	1			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*				
CABEZA	0.948	0.926	0.914	0.978	0.970	0.973	0.946	0.967	1		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*			
OREJAS	0.931	0.907	0.895	0.989	0.967	0.985	0.940	0.956	0.971	1	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*		
BIGOTES	0.905	0.898	0.858	0.978	0.939	0.965	0.977	0.919	0.959	0.963	1
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	

Anexo 14. Matriz de correlación de CSS del grupo "Cannabidiol"

	T° rectal	FR	FC	CSS MEDIA	CUERPO	VIENTRE	PIERNAS	COLA	CABEZA	OREJAS	BIGOTES
T° rectal	1										
FR	0.953	1									
	P < 0.0001										
FC	0.984		1								
	P < 0.0001	*P < 0.0001*									
CSS MEDIA	0.905	0.949	0.893	1							
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*								
CUERPO	0.901	0.943	0.891	0.989	1						
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*							
VIENTRE	0.895	0.936	0.889	0.987	0.972	1					
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*						
PIERNAS	0.874	0.935	0.855	0.983	0.973	0.975	1				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*					
COLA	0.900	0.940	0.876	0.961	0.954	0.942	0.959	1			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*				
CABEZA	0.943	0.943	0.936	0.955	0.950	0.942	0.915	0.936	1		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*			
OREJAS	0.899	0.922	0.884	0.982	0.967	0.976	0.954	0.928	0.949	1	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*		
BIGOTES	0.903	0.936	0.891	0.985	0.982	0.963	0.958	0.963	0.958	0.970	1
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	

Anexo 15. Matriz de correlación de CSS del grupo GABA "Gabapentina"

	T° rectal	FR	FC	CSS MEDIA	CUERPO	VIENTRE	PIERNAS	COLA	CABEZA	OREJAS	BIGOTES
T° rectal	1										
FR	0.929	1									
	P < 0.0001										
FC	0.984	0.970	1								
	P < 0.0001	*P < 0.0001*									
CSS MEDIA	0.865	0.947	0.923	1							
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*								
CUERPO	0.848	0.943	0.912	0.989	1						
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*							
VIENTRE	0.849	0.929	0.910	0.986	0.975	1					
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*						
PIERNAS	0.821	0.932	0.887	0.985	0.977	0.970	1				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*					
COLA	0.869	0.941	0.912	0.966	0.958	0.943	0.966	1			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*			
CABEZA	0.938	0.945	0.963	0.954	0.943	0.936	0.916	0.942	1		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*			
OREJAS	0.868	0.927	0.922	0.983	0.966	0.972	0.957	0.934	0.950	1	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*		
BIGOTES	0.881	0.940	0.929	0.984	0.976	0.959	0.957	0.962	0.962	0.972	1
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	

Anexo 16. Matriz de correlación de CSS del grupo FFS "Feromonas Faciales Sintéticas"

	T° rectal	FR	FC	CSS MEDIA	CUERPO	VIENTRE	PIERNAS	COLA	CABEZA	OREJAS	BIGOTES
T° rectal	1										
FR	0.900	1									
	P < 0.0001										
FC	0.927	0.982	1								
	P < 0.0001	*P < 0.0001*									
CSS MEDIA	0.869	0.932	0.935	1							
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*								
CUERPO	0.838	0.915	0.912	0.979	1						
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*							
VIENTRE	0.864	0.920	0.910	0.968	0.969	1					
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*						
PIERNAS	0.824	0.894	0.887	0.961	0.978	0.972	1				
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*					
COLA	0.894	0.888	0.922	0.948	0.931	0.905	0.905	1			
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*				
CABEZA	0.920	0.926	0.946	0.956	0.948	0.944	0.932	0.958	1		
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*			
OREJAS	0.881	0.921	0.935	0.979	0.961	0.941	0.941	0.950	0.959	1	
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*		
BIGOTES	0.837	0.888	0.898	0.953	0.957	0.946	0.956	0.912	0.942	0.930	1
	P < 0.0001	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	*P < 0.0001*	