



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**ANÁLISIS DE LA CONDUCTA DE LA RATA INDUCIDO POR LA  
ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE KETAMINA Y METILFENIDATO EN EL  
MODELO DE CAMPO ABIERTO**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN PSICOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**IVÁN VICENTE CERÓN LÓPEZ**

**DIRECTOR:** DR. JOSÉ ALFREDO SALDÍVAR GONZÁLEZ

**REVISOR:** DR. ÓSCAR ZAMORA ARÉVALO

**SINODO**

**DRA. KARINA SIMÓN ARCEO**

**DRA. MARÍA GUADALUPE FLORES CRUZ**

**LIC. ALEJANDRA DE LA CONCEPCION AGUAYO DEL CASTILLO**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A MIS PADRES*

*Vicente Cerón Villeda*

*María López Pérez*

## **Agradecimientos**

A mis padres por su apoyo y su paciencia por este proceso tan largo, sobre todo por la oportunidad que me dieron a diario de darme lo mejor que podían, les agradezco por todo el apoyo y su amor hacia mi persona.

A mi hermano Bernabé y su amigo Miguel que gracias a ellos puedo estar realizando este trabajo de manera exitosa.

Al Dr. Zaldívar por apoyarme en todas mis dudas y quien fue mi guía para darle forma a este trabajo.

A Gretel quien me apoyó en una etapa de mi vida muy triste, siempre con su extraordinaria alegría.

A Mariana y Anallely que me enseñaron el trabajo del laboratorio, los ratos de diversión, de aprendizaje y tiempo que pasaron en enseñarme.

A la señora Bertha por ayudarme a realizar los experimentos y los gratos alimentos que me ofrecía en las mañanas después de los experimentos.

A mi mejor amiga Lisbeth por aguantarme y soportar mis quejas, pocas amigas son como ella.

A Karem que me dio esos pequeños empujones para poder finalizar el trabajo, así como su paciencia en corregirme detalles que no alcanzaba a notar.

Gracias a mis amigos del trabajo, Carlos Y Eduardo por acompañarme, los amigos que no están y todas aquellas personas con las que he compartido un poco de vida.

## INDICE

Resumen.....	1
1. Aspectos clínico históricos de la esquizofrenia.....	2
2. Síntomas de le esquizofrenia.....	5
3. Sistema dopaminérgico.....	7
3.1. Metilfenidato.....	8
3.2. Ketamina.....	11
4. Antipsicóticos.....	14
4.1. Efectos adversos de los antipsicóticos.....	14
4.2. Haloperidol.....	16
4.3. Clozapina.....	17
5. Etiología de la esquizofrenia: Bioquímica.....	19
5.1 Hipótesis dopaminérgica.....	21
5.2. Hipótesis glutamatérgico .....	24
6. Modelo de campo abierto .....	26
7. Justificación.....	32
8. Hipótesis.....	33
9. Material y método.....	34
9.1. Procedimiento.....	34
9.2. Modelo de campo abierto.....	36
10. Resultados .....	38
11. Discusión.....	48
12. Conclusión.....	57
13. Referencias.....	58

## Índice de figuras

Figura 1. Principales vías dopaminérgicas.....	7
Figura 2. Esquemas de las moléculas de metilfenidato y ketamina .....	9
Figura 3. Mecanismos neurobiológicos que subyacen al parkinsonismo medicamentoso.....	16
Figura 4. Esquema de la molécula de haloperidol.....	17
Figura 5. Esquema de la molécula de clozapina.....	18
Figura 6. Esquemas de las moléculas de dopamina y glutamato.....	25
Figura 7. Conducta vertical en rata.....	28
Figura 8. Conducta de locomoción horizontal en la rata.....	29
Figura 9. Campo abierto.....	31
Figura 10. Etapas del experimento.....	37
Figura 11. Número de cruces en el modelo de Ketamina vs clozapina.....	39
Figura 12. Número de cruces en el modelo de ketamina vs haloperidol.....	40
Figura 13. Número de erguimientos en el modelo de ketamina vs clozapina.....	41
Figura 14. Número de erguimientos en el modelo de ketamina vs haloperidol.....	42
Figura 15. Número de erguimientos en el modelo de metilfenidato vs clozapina.....	43
Figura 16. Número de erguimientos en el modelo de metilfenidato vs haloperidol.....	44
Figura 17. Número de erguimientos en el modelo de ketamina comparación de haloperidol vs clozapina.....	45
Figura 18. Número de erguimientos en el modelo de metilfenidato comparación de haloperidol vs clozapina.....	46
Figura 19. Número de cruces en el modelo de ketamina comparación de haloperidol vs clozapina.....	47

## ABREVIATURAS

MF: Hidrocloruro de metilfenidato

KA: Clorhidrato de ketamina

DA: Dopamina

PCP: Fenilciclohexilpiperidina

AMPC : Monofosfato de adenosina cíclico

K<sup>+</sup>: Ion de potasio

Ca<sup>2+</sup>: Ion de calcio

SNC: Sistema Nervioso Central

NMDAR: Receptor N-metil-d-aspartato

NVGRT : Número variable de genes repetidos en tándem

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Hal: Haloperidol

Clz: Clozapina

ATV: Área tegmental ventral

COMT: Catecol Orto metiltransferasa

MAO: Monoaminoxidasa

IP: Intraabdominal

VO: Vía Oral

## RESUMEN

El sistema dopaminérgico participa en funciones psicológicas normales y patológicas. El modelo de campo abierto constituye un instrumento de medición de la conducta, simple y seguro, y se ha usado para el estudio de diferentes estados psicopatológicos como la agitación psicomotriz. En este modelo se usó cloruro de ketamina (KA) y cloruro de metilfenidato (MF) para reproducir la agitación psicomotriz. La hiperactivación dopaminérgica se ha propuesto como la teoría dominante de la esquizofrenia, debido a que los fármacos usados en su tratamiento son antagonistas dopaminérgicos. En el modelo de campo abierto, se ha propuesto que el número de cruces está asociado con el receptor D<sub>2</sub> (síntomas positivos), mientras que los erguimientos se relacionan con el receptor D<sub>4</sub> (síntomas negativos). Se analizó el efecto diferencial del haloperidol (Hal) y clozapina (Clz) sobre dichas conductas. Se usaron 120 ratas Wistar, se les administró vía oral (VO) KA 5.0 mg/Kg o MF a 12.0 mg/Kg VO durante 7 días. Después de 3 días de finalizada la administración de KA o MF se estudiaron las conductas de cruces y erguimientos en el modelo de campo abierto. Se inyectó a los sujetos tratados con KA o MF intraperitonealmente (IP) con Clz a 2.5, 10.0 y 40.0 mg/Kg o Hal a 0.05, 0.5 y 1.0 mg/Kg y se estudió el efecto sobre el número de cruces y de erguimientos. Los datos se analizaron mediante la prueba de Ryan-Joiner y se usaron graficas cuantilares normales que muestran normalidad, se aplicó una prueba ANOVA de un factor seguido de la prueba estadística de Tukey para encontrar la diferencia entre medias. La KA aumento el número de cruces y el número de erguimientos. La Clz no redujo la conducta de cruces a dosis baja pero si manera significativa a dosis media y de modo robusto a la dosis alta. El Hal no redujo los cruces de manera significativa a la dosis baja, pero si tuvo significancia a la dosis media y paradójicamente alta a la dosis mayor; el efecto de la última dosis no alcanzó significancia estadística respecto a los sujetos tratados con KA. La Clz redujo los erguimientos en forma de meseta a la dosis baja y media y muy prominente a la dosis alta. El Hal reduce a la dosis baja los erguimientos y muy robusta a las dosis media y alta. MF produjo un aumento en los erguimientos. La Clz redujo los erguimientos en forma de meseta a la dosis baja y media y de manera notable a la dosis alta. El Hal induce una ligera reducción en los erguimientos, no significativa, pero muy importante a las dosis media y alta. El MF, a diferencia de lo observado con KA, no incrementó el número de cruces. Se sabe que la afinidad de Clz sobre el receptor D<sub>4</sub> es cinco veces mayor que por el receptor D<sub>2</sub>. De los resultados obtenidos, el efecto de Hal no parece ser específico, el antagonismo D<sub>2</sub> inhibe la conducta de erguimiento al impedir la función motriz. Se puede sugerir que el efecto de Clz esta principalmente asociado con el bloqueo del receptor D<sub>4</sub>. Los datos obtenidos demuestran el efecto diferencial de Clz en el bloqueo preferente de la conducta de erguimientos versus el efecto de Hal que reduce ambas conductas. La falta de efecto de MF sobre los cruces, sugiere que la activación/desactivación de los receptores D<sub>2</sub>/D<sub>4</sub> es diferencial. Este diseño experimental podría ser útil para el desarrollo de sustancias más eficaces y seguras para el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Palabras clave: Sistema Dopaminérgico. Ketamina. Metilfenidato. Clozapina. Haloperidol. Campo Abierto. Cruces. Erguimiento. Receptor D<sub>4</sub>. Receptor D<sub>2</sub>.

## 1. ASPECTOS CLÍNICO HISTÓRICOS DE LA ESQUIZOFRENIA

El estudio de la esquizofrenia, en la acepción moderna del término, no es nuevo, la descripción y observación de las personas que presentaban comportamientos peculiares e irracionales ha despertado el interés de la sociedad desde hace 3000 años aproximadamente (Tueth, 1994). La esquizofrenia, desde el punto de vista etimológico significa mente disociada o escindida (del griego clásico σχίζειν *schizein* ‘dividir, disociar hendir, romper’ y φρήν *phrēn*, “mente, entendimiento, razón), es decir, se refiere a la escisión o disociación de la “*psique*” del individuo. (Mental Health Initiative, 2010). Por otra parte, se pueden observar cambios de la conducta, parecidos a los observados en la esquizofrenia durante ritos chamánicos, por consumo de sustancias psicoactivas y en otras condiciones médicas o psicogénicas. Entre las condiciones médicas que pueden inducir psicosis se encuentran: infecciones, neuropatías, endocrinopatías y traumatismos (Tueth, 1994); es decir, se pueden observar psicosis no esquizofrénicas. Durante la Edad Media el concepto moral del castigo divino, respecto a las enfermedades mentales, confirió a las autoridades y a los médicos, las bases legales y morales para tratar a los enfermos mentales como criminales; el encarcelamiento, el castigo y la tortura física (Dominic Beer, 1996). Este precepto cambió durante el período de la ilustración con Philippe Pinel (1745-1826) que transformó radicalmente la cárcel para los enfermos mentales en el protohospital psiquiátrico de la actualidad (Tueth, 1994). En esta institución Pinel inició el estudio sistemático y la clasificación de las enfermedades mentales (Tueth, 1994). En esta época, por primera vez se llevan a cabo recopilaciones sistemáticas de historiales médicos de los pacientes (Gómez, Saldívar, y Rodríguez, 2002).

El concepto de psicosis históricamente ha variado, de acuerdo con los criterios vigentes de la época y de la escuela a la que se adscribía el experto (Wallace, 2008). Sin embargo, esto conducía a la confusión y las dificultades para la comunicación entre especialistas (Wallace 2008). En la actualidad las psicosis no esquizofrénicas (descritas anteriormente) son las más comunes (Sadock, Sadock y Ruiz, 2015). La definición clásica del término “psicótico” se refiere a una

condición en la que se observan: 1) alteraciones del pensamiento (robo o inserción de pensamiento, ideación delirante de persecución, relación, daño o de grandeza) 2) alteraciones de la sensopercepción (alucinaciones auditivas visuales, olfativas y táctiles) 3) alteraciones de la conducta, 4) del lenguaje 5) de la cognición 6) ausencia de juicio de realidad y 7) agitación psicomotriz (American Psychiatric Association, 2013). La palabra psicosis se origina de las palabras Griegas “psique” que significa alma y “osis” condición anormal que indica proceso degenerativo. Así pues, el término, literalmente sugiere proceso de degeneración del alma (Gómez, Saldívar, & Rodríguez, 2002). La diferencia entre la psicosis no esquizofrénica y la psicosis esquizofrénica, consiste en que en esta última se observa invariablemente un proceso de deterioro de la personalidad, el cual en virtud del tipo de evolución de la esquizofrenia, puede ser muy leve a muy severo (American Psychiatric Association 2013). La era nosológica en la psiquiatría inicia en el año de 1898 con la distinción que hace Emil Kraepelin (1856-1926), alumno de Wilhelm Wundt entre la psicosis maniaco-depresiva y la demencia precoz (Wallace 2008). En el año de 1911, Eugen Bleuler (1857-1939) publica un trabajo en el que describe a un grupo de enfermedades mentales que denomina “*Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*” (Wallace 2008). Del tal manera que es Bleuler el que acuñó el término Esquizofrenia (Wallace 2008).

La historia de la experimentación en psiquiatría inicia, probablemente con la propuesta de Jean Mouro de Tours que plantea (1845) la inducción de psicosis experimentales mediante la intoxicación con hachís (Russo, 2001). En la actualidad, es posible inducir psicosis experimentales mediante la administración de diétilamida de ácido lisérgico (LSD), hachís, ketamina y otras sustancias (Marcotte, Pearson, y Srivastava, 2001; Ellenbroek, 1990). La mente humana entendida como parte del proceso de la historia natural de la especie, permitió el uso de modelos animales, evolutivamente emparentados para la comprensión de las funciones mentales superiores normales, así como de la psicopatología (Marcotte, Pearson, & Srivastava, 2001). Una herramienta importante del método experimental en psicopatología fue el descubrimiento de los neurolépticos en 1953

(Sadock, Sadock y Ruiz, 2015) Estas sustancias psicoactivas, capaces de reducir las alteraciones de la conducta desorganizada por enfermedad, o intoxicación, abrieron la puerta para la comprensión de los sistemas de neurotransmisión involucrados en la mediación de las psicosis (Marcotte, Pearson, & Srivastava, 2001). Por lo tanto, algunas propiedades de la conciencia, pueden ser analizadas mediante la aproximación reduccionista, por encontrarse ésta, evolutivamente emparentada con funciones conductuales de diferentes especies.

## 2. SÍNTOMAS EN LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es considerada como la más devastadora de las enfermedades mentales (American Psychiatric Association, 2013). Aparte de su efecto en los individuos y en sus familias, la esquizofrenia supone un importante gasto económico para la sociedad. Un estudio del *National Institute of Mental Health* reportó que en los Estados Unidos el costo total de la esquizofrenia fue de 65 mil millones de dólares en el año de 1991 (Wyatt et al., 1995; American Psychiatric Association, 1994).

Dentro del grupo de categorías diagnósticas, el término esquizofrenia se aplica a un síndrome caracterizado por: A) inicio temprano 18-20 años, B) síntomas positivos, C) síntomas negativos, D) evolución crónica, E) deterioro afectivo y F) deterioro cognoscitivo (American Psychiatric Association, 2013). Los síntomas positivos constituyen los síntomas clásicos de la psicosis y estos son: ideación delirante, alteraciones de la sensorio-percepción, agitación psicomotriz, ausencia de juicio crítico de realidad y alteraciones del juicio y la conducta. Los síntomas negativos son: 1) Apatía, 2) Abulia, 3) Adinamia y 4) Retardo psicomotriz (American Psychiatric Association, 2013; Donnoli, 1999). Los síntomas negativos representan una reducción de la capacidad de respuesta emocional, de la motivación, de la socialización, del habla y del movimiento (Gillig y Morrison, 2006). El cuadro diagnóstico realizado en los Estados Unidos y el Manual Estadístico de los Trastornos Mentales V por la American Psychiatric Association y la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) publicado por la OMS se utilizan actualmente para el diagnóstico estandarizado de la esquizofrenia.

En resumen, la esquizofrenia es una enfermedad que abarca muchos aspectos de la vida de una persona, desde los componentes psicobiológicos (que hemos visto a lo largo de este trabajo), hasta las variables sociales, todo esto hace imperativo el desarrollo de nuevos fármacos eficaces y seguros con el propósito de mejorar la calidad de vida de los pacientes. En la actualidad existe un grupo de fármacos

eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, sin embargo al día de hoy no se dispone de fármacos seguros y eficaces para el tratamiento de los síntomas negativos (Wallace, 2008).para este trabajo la importancia de una conducta de agitación y estereotipias jugarán un papel importante en la explicación de nuestro modelo experimental.

### 3. SISTEMA DOPAMINÉRGICO

El sistema dopaminérgico es uno de los más importantes en el sistema nervioso central (SNC). Desde el punto de vista neuroanatómico los núcleos dopaminérgicos se encuentra situado en la parte medial del mesencéfalo, en la región denominada área tegmental ventral (ATV) cuyas prolongaciones se dirigen a todo el cerebro (Carlson, 2006). Participa en la regulación de la conducta motora, emocional-afectiva así como la comunicación neuroendocrina (Trujillo, Flores, y Arias, 2000)

Algunas de las principales vías dopaminérgicas surgen del ATV que son: a) Mesolímbico, b) Mesocortical, c) Nigroestriatal y d) Tuberoinfundibular (Figura 1) (Saiz, Vega, y Sánchez, 2010) La desregulación de estas vías se encuentran asociada con algunas enfermedades como el déficit de atención, las adicciones, la enfermedad de Parkinson y esquizofrenia (Kendler y Schaffner, 2011).

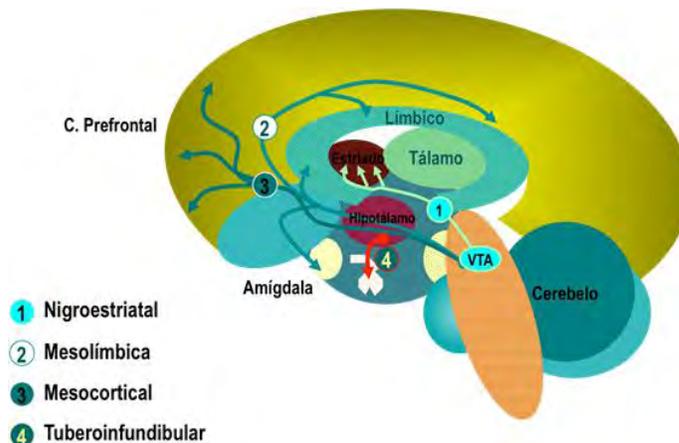


Figura 1. Principales vías dopaminérgicas. La mayoría de las vías dopaminérgicas se origina en el ATV ó VTA (por sus siglas en ingles) las más importantes para este trabajo, son las vías mesolímbica y mesocortical (Neurociencia Cultura, 2012).

Existen dos grandes familias de receptores que tienen como ligando endógeno a la dopamina (DA). La familia de los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub> que a su vez incluye a los D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub> y la familia de receptores D<sub>2</sub> formados por los subtipos D<sub>2</sub> D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> (Trujillo, Flores, y Arias, 2000). Todos los receptores dopaminérgicos se

encuentran acoplados a proteínas G que presentan 7 dominios transmembranales. Existen diferencias estructurales entre estas familias que determinan su unión a las proteínas G, entre las que destacan la longitud del tercer lazo proteico intracelular, que es mayor en los receptores de la familia D<sub>1</sub> la longitud del extremo carboxiterminal, que es mayor en los subtipos de la familia D<sub>2</sub> (Zarranz, 2011).

El síntesis de la DA se encuentra principalmente en la neurona presináptica y la hendidura sináptica. El aminoácido precursor tirosina, se convierte en dihidroxifenilalanina levógira (L-DOPA) por la hidroxilasa de tirosina, la L-DOPA por acción la enzima descarboxilasa de aminoácidos aromaticos forma la molécula de DA, ésta es empaquetada en vesículas por el transportador de monoaminas. La DA se libera posteriormente a en la hendidura sináptica mediante un mecanismo dependiente de Ca<sup>2+</sup>. La DA liberada se puede unir a los receptores situados en la membrana postsináptica o presináptica. Alternativamente, la DA puede ser recapturada por el transportador de DA y regresar al citoplasma de la neurona presináptica en donde vuelve a ser transportada a la vesícula. Además, la DA extracelular puede ser metilada por la catecol orto-metiltransferasa (COMT) o degradada por la monoamino oxidasa (MAO) localizada en la membrana ezterion de la mitocondria (Qi, Miller, y Voit, 2008).

### **3.1. Metilfenidato**

Durante más de 50 años, el efecto de las anfetaminas, sobre la actividad locomotora en roedores, se ha utilizado exitosamente para reproducir los síntomas positivos de la esquizofrenia, como agitación psicomotriz, ansiedad, pánico, estereotipias y agresividad (Mori, Kita, y Sawaguchi, 2004; Kendler y Schaffner, 2011; Hesapcioglua, Gokerb, Bilginerc, y Kandilc, 2013).

El hidrocloreuro de Metilfenidato (MF) (Figura 2) fue sintetizado en 1943 y patentado en 1954, se comercializó por *Ciba-Geigy Pharmaceutical Company* como Ritalin. Se usó por primera vez en la clínica en el año 1955. Para 1957 los reportes sugerían que estaba indicado para la fatiga crónica y estados letárgicos o depresivos. El MF se ha convertido en el fármaco de primera elección para el

tratamiento del Trastorno por déficit atención con o sin hiperactividad (TDAH) (Morton y Stockton, 2000; Taylor, et al., 2004) y para el tratamiento de la narcolepsia; se usa también para efectos recreativos y el tratamiento del síndrome de abstinencia a la cocaína (Volkow, Fowler, Ding, y Gatley, 2002). Hasta hace 16 años el se había pensado que el TDAH desaparecía en la juventud temprana, sin embargo, hoy se sabe que puede continuar en la edad adulta. Muchos pacientes con TDAH pueden requerir el medicamento durante períodos prolongados (Morton y Stockton, 2000).

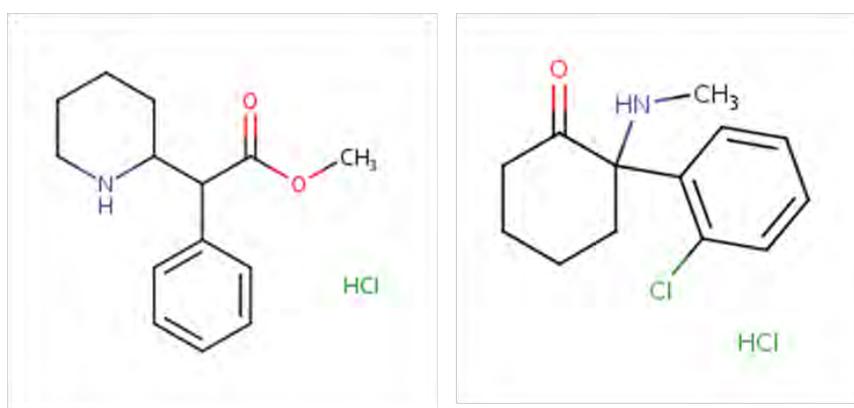


Figura 2: Esquemas de las moléculas de metilfenidato y ketamina. De derecha a izquierda se observa la molécula de metilfenidato seguido de la molécula de ketamina, para este trabajo su función está estrechamente ligada a desencadenar síntomas y signos relacionados a la esquizofrenia. En rojo, el átomo de oxígeno, de azul el grupo amino y en verde el ácido y la el átomo de cloro (U.S. National library of Medicine, 2017).

Tras la administración oral, el MF se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal. Las biodisponibilidad máxima en sangre se producen de 1 a 2 horas después de su administración. La vida media de MF es de aproximadamente 2 horas y los efectos farmacológicos clínicos se observan de 4 a 6 horas después de una dosis oral. Éste se excreta por medio de la orina (Hui, James, y Darrell, 1999). En ratas, para efectos experimentales las dosis se encuentran en el rango de 2 a 12.0 mg/Kg para administración aguda o crónica que generar síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia (Pamela, Alan, y Nachum, 2006).

Se ha reportado que el MF modifica la conducta de mamíferos mediante la promoción de la liberación de DA y la inhibición de la recaptura de ésta (Peleg-Raibstein y Knuesel, 2008). Los primeros estudios en ratas, mostraron que el agotamiento de DA en el núcleo accumbens, inhibe por completo la hiperactividad inducida por la administración de Anfetamina, lo que sugiere la participación de DA en la hiperactividad de las ratas en el modelo de campo abierto (Saiz, de la Vega, y Sánchez, 2010). El cuadro clínico de la intoxicación por MF produce una amplia variedad de síntomas en roedores y humanos, extraordinariamente semejantes a los síntomas positivos de la Esquizofrenia tales como, agitación psicomotriz, ansiedad, pánico, estereotipias y agresividad (Mori, Kita, y Sawaguchi, 2004). La dosis requerida para producir psicosis en humanos varía considerablemente entre individuos, algunos pueden experimentar efectos psicotrópicos a dosis altas, mientras que otras personas, experimentan efectos tóxicos graves a dosis relativamente pequeñas (Morton y Stockton 2000). En 1967 se demostró que a dosis altas, las Anfetaminas eran capaces de producir alucinaciones auditivas, visuales, experiencias de extrañeza o despersonalización en sujetos normales, un cuadro clínico casi indistinguible al de la Esquizofrenia paranoide en la fase aguda véase (Marcotte, Pearson, y Srivastava 2001).

Se ha propuesto que la activación del receptor dopaminérgico D<sub>2</sub> del sistema mesolímbico, participa de manera importante en la mediación de los síntomas positivos de la enfermedad. Mientras que la activación del receptor D<sub>4</sub> del sistema nigroestriatal, parece estar más involucrado en la regulación de síntomas relacionados con las estereotipias de ésta (Kandel, 2003). La hiperactividad producida por la administración de MF a dosis bajas, parece estar mediada por activación DA del sistema mesolímbico, mientras que el sistema nigroestriatal parece participar en la regulación de las estereotipias a dosis más altas (Peleg-Raibstein y Knuesel, 2008). Las Anfetaminas también producen aumento de la actividad de DA estriatal, mediante la liberación de ésta y activación del receptor D<sub>1</sub> en la neurona postsináptica (Wilens et al., 2003). En algunos estudios se ha informado que el MF causa alucinaciones visuales, ideación paranoide o delirios de referencia a dosis terapéuticas o bajas (Halevy y Shuper, 2009). La aparición

de alucinaciones se ha atribuido a un aumento crónico en los niveles de DA en la hendidura sináptica, aunque sigue sin comprenderse por completo el conjunto de mecanismos fisiopatológicos involucrados en síntomas psicóticos asociados con el consumo crónico de MF (Porfirio, Giana, Giovinazzo, y Curatolo, 2011). Sin embargo, en algunos casos, se observó que las alucinaciones se presentaron a la primera dosis terapéutica. Se ha considerado que este efecto refleja una reactividad singular de los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub> en individuos probablemente vulnerables a la esquizofrenia (Porfirio, Giana, Giovinazzo, y Curatolo, 2011). También se ha sugerido que los efectos secundarios (extrapiramidales) inducidos por la administración de antipsicóticos típicos cuyo perfil de antagonismo es D tipo 2, se asocian con el bloqueo de estos receptores en el sistema dopaminérgico nigroestriatal (Akihiro, Nagai, Ibi, y Yamada, 2013).

### **3.2. Ketamina**

El clorhidrato de Ketamina (KA) (Figura 2) es un compuesto que pertenece al grupo de las feniciclidinas, usado en la práctica veterinaria para anestesiarse diferentes especies de mamíferos. Ha resistido la prueba del tiempo, ya que después de 45 años en el mercado, sigue vigente para el anestesiólogo y en la clínica del dolor (Serna 1998; Collins 1996; Persson 2010).

La KA fue sintetizada a partir de la *fenilciclohexilpiperidina* (PCP), compuesto que pertenece al grupo de las ciclohexilaminas. La molécula de KA es soluble en agua, atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Los análogos del grupo de las ciclohexilaminas han sido ampliamente estudiados y sus características más notorias es la producción de un estado único de anestesia por disociación y desconexión del paciente con su entorno, sobre todo por una marcada tendencia a producir alucinaciones durante el periodo de recuperación anestésica (Wolff, y Winstock, 2006; Pitsikas, Boultsadakis, y Sakellaridis, 2008; Cruz, Giraldo, Fernández, y Tovar, 2009) Estos efectos son resultado de su acción en centros nerviosos superiores del cerebro, que impiden percibir sensaciones auditivas, visuales o dolor, lo que conduce a "la falta de respuesta consciente". Los efectos de la KA han sido comparados con la privación sensorial, visión onírica, sensación

de aislamiento y a menudo la referencia de que el "yo" se ha escindido ó separado del organismo (Domino, Chodoff, y Corssen, 1965; Becker, y Grecksch, 2004). Es importante subrayar que estos estados reflejan con mucha exactitud lo que se observa en pacientes esquizofrénicos (Arhem, y Ridqvist, 1986; Simpson, Slater, Royston, y Deakin, 1991). Los mecanismos subyacentes a la psicosis inducida por KA en seres humanos se cree que son relevantes para el estudio de la patofisiología de la Esquizofrenia (Morita et al., 2000).

Los primeros estudios sugieren que la acción de KA era mediada por la inhibición de la actividad de las vías talamocorticales y activación del sistema límbico, sin embargo, investigaciones más recientes han demostrado un efecto excitatorio de ambos sistemas (Morita et al., 2000). Esta sustancia se utiliza tanto para el análisis de los síntomas positivos (ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento desorganizado) y negativos (apatía, abulia, anhedonia, aislamiento social) de la Esquizofrenia en seres humanos, tales como deficiencias en el procesamiento dependiente del contexto auditivo y visual. Además, la KA es capaz de generar un aumento de la captación de neurotransmisores en las regiones corticales límbicas, hipocampo, núcleo accumbens y amígdala basolateral, lo que permite analizar la sintomatología del síndrome esquizofrénico de manera más completa. Se ha reportado también, un aumento del flujo sanguíneo en la corteza cingulada anterior y la reducción del flujo sanguíneo en hipocampo, en la corteza visual primaria y alteraciones de percepción visual tanto en animales como en humanos (Duncan et al., 2001).

Se ha demostrado que la inyección repetida de dosis subanestésicas de KA induce cambios sutiles en la distribución celular de proteínas sensibles a calcio, que en parte reproducen los efectos reportados en cerebros *postmortem* de pacientes esquizofrénicos (Bernstein, et al., 2003). La KA ha mostrado una afinidad muy similar en los receptores NMDA y D<sub>2</sub>, con una afinidad ligeramente inferior para los sitios de NMDA (Kapur y Seeman, 2002). A dosis subanestésicas, se ha observado que la KA bloquea principalmente el complejo del receptor NMDA y activa los receptores dopaminérgicos, lo que apoya la hipótesis de la deficiencia

de la neurotransmisión glutamatérgica y dopaminérgica en la Esquizofrenia. (Vollenweider et al., 1997).

En ratas, la KA induce cambios en el comportamiento, que pueden ser bloqueados por la administración aguda y crónica de fármacos antipsicóticos (Sams\_Dodd 1999). Dada la eficacia clínica de los antagonistas de los receptores de DA D<sub>2</sub> en el tratamiento de los síntomas positivos, es concebible que los síntomas psicóticos inducidos por KA se deban a una activación de éste receptor y áreas secundarias de los sistemas DA (Vollenweider et al., 2000). Entre otros síntomas, la administración de KA, genera un incremento de la locomoción horizontal, que depende de la activación de receptores dopaminérgicos centrales D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub> (Hwang, et al., 2012). Lo anterior sugiere que la administración de KA en ratas podría ser un modelo animal de esquizofrenia debido a la participación de los sistemas dopaminérgicos y glutamatérgicos en la mediación de los síntomas positivos y negativos de esta enfermedad (Sams-Dodd, 1999). El modo de acción de KA produce efectos sobre el comportamiento animal en el modelo de campo abierto. Por lo tanto, se ha sugerido que la administración de KA constituye un activador de los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub> en los sistemas mesolímbico, nigroestriatal DA, (Beckera et al., 2003).

El modelo de KA se ha propuesto como una de las mejores manipulaciones farmacológicas para imitar la psicosis de la Esquizofrenia en voluntarios sanos y animales. Esto, se basa en los reportes que refieren que la administración de KA induce síntomas tanto positivos como negativos de la Esquizofrenia (Arhem y Ridqvist, 1986; Abi-Saab, D'Souza, Moghaddam, y Krystal, 1998; Sams-Dodd, 1999; Simpson, Slater, Royston, y Deakin, 1991; Becker y Axel, 2004; Chindo et al., 2012).

## 4. ANTIPSICÓTICOS

La clorpromazina, el primer fármaco con eficacia terapéutica para el tratamiento de la psicosis y la Esquizofrenia. se descubrió de manera accidental a principios de la década de los 50s (López-Munoz y Alamo, 2009). Fue sintetizado como antihistamínico en 1950 por Henri Laborit, cirujano francés, quien advirtió su efecto sedante en pacientes psicóticos. Delay y Deniker lo probaron en el Hospital *Sainte Anne* de París y confirmaron su capacidad para reducir los síntomas psicóticos positivos. Más tarde, en 1958, Paul Janssen descubrió el haloperidol (Hal) y en 1967 se introduce a la clínica para el tratamiento de la Esquizofrenia y una amplia variedad de enfermedades mentales (Claire, 2007). Entre otros, el Hal se usa también para el tratamiento de psicosis aguda, la psicosis inducida por las drogas tales como LSD, anfetaminas, KA y PCP (Akihiro, Nagai, Ibi, y Yamada, 2013).

### 4.1. Efectos adversos de los antipsicóticos

La administración de antipsicóticos típicos presenta un riesgo de 0.005 % de inducir agranulocitosis (inmunodeficiencias originadas por fármaco) (García, Recarte, Pardo, y Molina, 2004), mientras que para clozapina(Clz) se ha reportado que la prevalencia es de 0.05 % de agranulocitosis letal (Khan, Harvey, y Sengupta, 2013), Sin embargo, un estudio con duración de 5 años y con una muestra de 22 pacientes demostró que la prevalencia de agranulocitosis fue completamente nula en una muestra europea (Pons, Undurraga, Batalla, y Bernardo, 2015). Lo anterior demuestra que existen datos contradictorios de la actividad de la médula ósea.

A pesar del riesgo descrito, la Clz es un medicamento eficaz para tratar los síntomas negativos, por lo tanto, las personas que toman Clz deben ser sometidas a recuentos de células blancas de la sangre cada semana (Abdel-Wahab, Metwally, El-khawanki, y Hashim 2014). Este problema y el costo de los análisis

de sangre hacen que el tratamiento con Clz sea difícil para muchas personas (Abdel-Wahab, Metwally, El-khawanki, y Hashim 2014). Sin embargo, la Clz es potencialmente útil en pacientes que no responden a otros medicamentos antipsicóticos (National Institutes of Health, 2010). La Clz también es capaz de generar una resistencia a la insulina, hipertensión arterial y aumento de peso, por lo cual los pacientes tienen una esperanza promedio de vida de 17 años menos que la población no enferma (El-Seweidy, Abdel Hamid, Maleka, y Amin, 2014). Por lo anterior, desarrollar una molécula capaz de reducir los síntomas negativos de la Esquizofrenia, sin los efectos adversos del tratamiento farmacológico, es una necesidad imperiosa de la neuropsicofarmacología.

Por su parte, Hal actúa sobre la vía nigroestriatal afectando principalmente a los receptores de DA que se encuentran en esta vía generando un tipo de Parkinson inducido por estos medicamentos (figura 3) (Trevitt, Vallance, Harris, y Goode, 2009). Otro de los efectos adversos más conocidos de la administración periódica de Hal es un trastorno conocido como desinencia tardía que consiste en la incapacidad de realizar movimientos fluidos, o movimientos anormales involuntarios, gesticulación facial, movimiento de los dedos de la mano, movimiento oscilatorio de la mandíbula y masticación repetitiva (Röpke, et al., 2014). Se ha demostrado que los efectos adversos del Hal están mediados por el sistema mesolímbico principalmente por el bloqueado del receptor D<sub>2</sub> (Bolstad, et al., 2015). Uno de los beneficios de la administración de Clz es la ausencia de estos efectos por su mayor afinidad por el receptor D<sub>4</sub> aunque tiene el problema de agranulocitosis letal. Podemos concluir que los efectos secundarios de los antipsicóticos típicos y atípicos suelen ser muy variados debido a sus diferentes características farmacodinámicas. Una de las tareas de la investigación farmacológica consiste en desarrollar moléculas eficaces y seguras para el tratamiento de la Esquizofrenia.

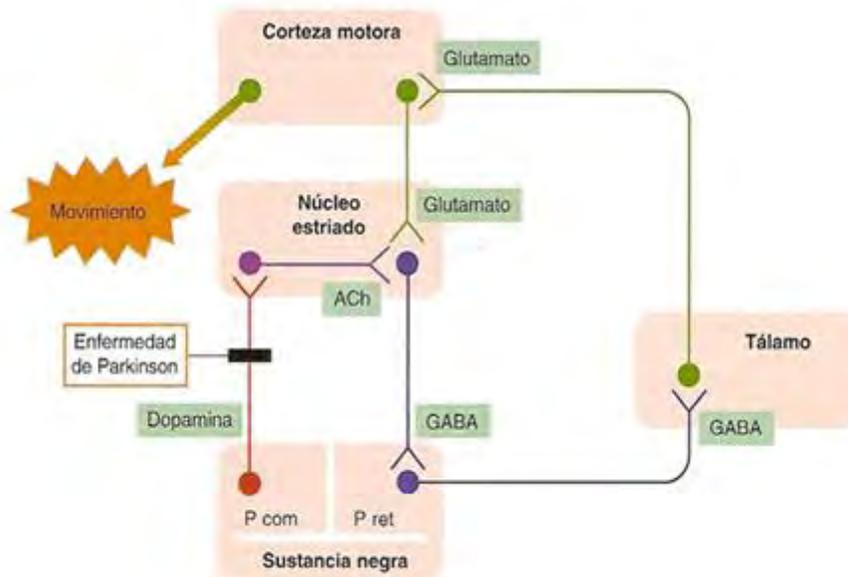


Figura 3: Mecanismos neurobiológicos que subyacen al Parkinsonismo medicamentoso. Las células nerviosas en la pars compacta se encuentran deterioradas, dando lugar a la enfermedad de Parkinson. Esta vía también es afectada por los fármacos antipsicóticos en especial el Hal. Imagen tomada y modificada de Dale, Rary, Ritter, y More, (2003).

## 4.2. Haloperidol

El Hal (Figura 4) es uno de los agentes antipsicóticos más usados en psiquiatría (López-Munoz y Alamo, 2009). Este medicamento pertenece al grupo de las butirofenonas, con propiedades similares al grupo 3 de las fenotiazinas. El Hal es usado en el tratamiento de las esquizofrenia y otras psicosis, manía, ansiedad, agitación psicomotriz, excitación, además, es efectivo en el tratamiento de la náusea el vómito, también, es usado para el tratamiento de coreas y síndrome de Gill de la Tourette. (Claire, 2007). El Hal actúa como un potente antagonista de los receptores de DA, con una alta afinidad para el receptor  $D_2$  por lo que se ha propuesto que los efectos antipsicóticos de esta sustancia se deben principalmente a la acción sobre este receptor. El medicamento también es un antagonista débil muscarínico, de histamina  $H_1$ , de serotonina  $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_{2A}$ , y alfa adrenérgico tipo 1 (Claire, 2007). Disminuye la conducta de locomoción en la rata, por lo que se ha sugerido que la efectividad terapéutica se debe al bloqueo sobre este receptor. Se ha descrito que Hal posee una baja afinidad sobre receptores  $D_4$  y  $5-HT_2$  (Viana, Soares, y Ribeiro, 2008).

Existen estudios en los que se comprueba la eficacia de Hal para reducir los signos conductuales relacionados con la Esquizofrenia. Ésta evidencia apoya la teoría que propone una desregulación de la transmisión dopaminérgica como factor mediador en los síntomas de la Esquizofrenia (Hong, Zhen, Wilson, y Ye, 2006) Algunos estudios han reportado el incremento de la conducta de locomoción a dosis altas de Hal, posiblemente este efecto se relacione con el bloqueo de la transmisión DA de la vía extrapiramidal (nigro-estriado) (Cruz, Wermelinger, Dos Santos, Careyc, y Pinheiro, 2012). Por lo tanto podemos concluir, que el efecto sobre la conducta de locomoción de Hal está relacionado con la mediación del receptor D<sub>2</sub>. Es importante señalar, que otros receptores, además de los descritos, probablemente participen en la mediación de esta conducta.

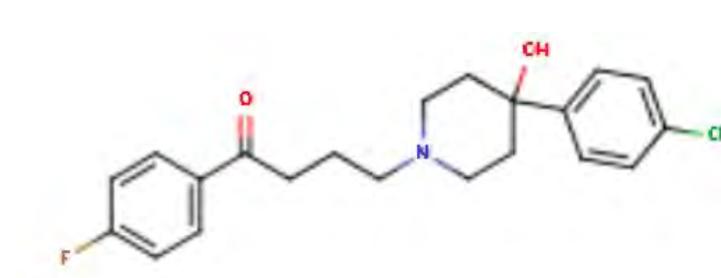


Figura 4: Esquema de la molécula de haloperidol. En rojo la el átomo de oxigen y la molécula metílica, en café el atomo de Fluor, en azul el átomo de nitrógeno y en verde la molecula de cloro (U.S. National library of Medicine, 2017).

### 4.3. Clozapina

En el año 1958 se sintetizó, la Clz (Figura 5), que comenzó a utilizarse en la clínica en 1965. Posee la particularidad de ejercer un efecto antipsicótico que bloquea los receptores D<sub>4</sub> con una gran afinidad y menor afinidad para los receptores 5-HT<sub>2</sub> y D<sub>2</sub> (Herlyn, 2007).

Los agentes antipsicóticos de segunda generación, también llamados atípicos, como Clz, muestran aspectos relacionados con su baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (Buckley 1997). Por lo tanto, dada su gran eficacia para contrarrestar los síntomas esquizofrénicos es un medicamento de uso

frecuente en psiquiatría (Kandel, 2003). La Clz por su afinidad al receptor de DA  $D_4$  y receptores de serotonina tipo 2,  $5HT_2$  podría estar relacionada con una disminución de las conductas de hiperlocomoción pero con una cierta selectividad por las estereotípias (Kapur y Seeman, 2000).

Este modelo de hiperlocomoción y estereotipias ha sido durante mucho tiempo el modelo por excelencia que demuestra el componente dopaminérgico de la esquizofrenia (Saldivar y campos, 2009).

No sólo se ha probado el componente dopaminérgico en modelos animales, también, la gran eficacia que tiene el fármaco Clz por los síntomas negativos y positivos (Akihiro, Nagai, Ibi, y Yamada 2013), por lo tanto, podemos concluir la gran eficacia sobre el receptor  $D_4$  sobre las conductas de locomoción y estereotipias hacen del modelo un gran predictor de las posibles asociaciones con otros fármacos similares o de acción farmacológica igual a la de la Clz.

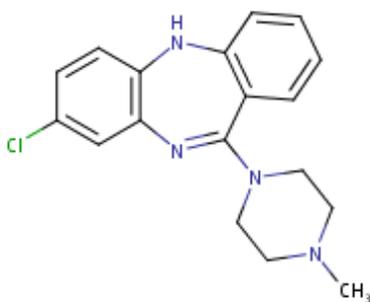


Figura 5: Esquema de la molécula de Clozapina. En azul el grupo amino y el átomo de nitrógeno y en verde el átomo de cloro (U.S. National library of Medicine, 2017).

## 5. ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: BIOQUÍMICA

La esquizofrenia se observa en el 1% de la población en casi todos los países independientemente del grado de desarrollo cultural y económico (Díaz, 2013). De acuerdo al dato anterior, podemos deducir que en México, con una población de más de 130 millones de personas, probabilísticamente, el número de individuos con esquizofrenia asciende a más de un millón 300 mil personas. Esta enfermedad tiene una importante carga genética, en gemelos monocigóticos quienes comparten el 100 % del material genético, existe una concordancia del 48 % para la enfermedad. Estudios recientes sugieren que una infección viral *in utero*, de uno de los gemelos, podría explicar por qué sólo uno de ellos padece la enfermedad y el otro permanece sano (Broawn & Derkits, 2010), estos datos revelan que los factores ambientales influyen hasta en un 52 % para el riesgo de desarrollar esquizofrenia (Kandel et al., 2013). En familiares de primer grado que comparten el 50 % del genoma, existe una variación desde 6 a 17 % de padecer la enfermedad (padres 6 %, hermanos 9 %, hijos 13 %, gemelos dicigóticos 17 %). Si hay un gen único para esquizofrenia, el riesgo debería ser el mismo para los familiares en primero grado, sin embargo la variación que se observa entre los familiares muestran que existen factores genéticos y ambientales más complejos que están involucrados en el desarrollo de esquizofrenia.

Una parte notable de la investigación relacionada con la etiología de la esquizofrenia se ha centrado en la memoria de trabajo, que consiste en la capacidad de mantener y manejar un volumen de información para la organización del pensamiento y la conducta (Hoftman y Lewis, 2007). Este fenómeno es un impedimento característico de los pacientes con esquizofrenia (Lesh, 2011). En este proceso se ha involucrado a los circuitos de la corteza frontal que además, participa en funciones ejecutoras y procesos emocionales. Una parte importante de la neurotransmisión cortical se lleva a cabo con la participación del ácido gamma-aminobutírico (GABA) el principal neurotransmisor inhibitorio de la corteza cerebral (Stahl, 2010). Además, en esta zona de cerebro se encuentran neurotransmisores

excitatorios como la dopamina y el glutamato (Stahl, 2010), lo descrito anteriormente sugiere que la corteza de los grandes hemisferios del cerebro constituye una parte importante de los mecanismos de neurotransmisión involucrados en la mediación de los síntomas de la esquizofrenia.

El análisis postmortem de sujetos esquizofrénicos reveló una disminución importante en la conectividad interneuronal (Lewis y Gonzalez-Burgos, 2008). De tal manera, que la propia etimología de la palabra esquizofrenia refleja la etiopatogenia de la enfermedad, el cerebro esquizofrénico es un órgano que funciona en modo disociado. En el cerebro "normal" se han descrito 200 billones de conexiones neuronales ( $200 \times 10^{12}$ ), este número de interconexiones permite al cerebro llevar a cabo de manera simultánea un sinnúmero de tareas, la ausencia de las cuales tienen efectos devastadores en el cerebro de los pacientes con esquizofrenia. También se han mencionado otras áreas del cerebro en la esquizofrenia, entre estas se pueden mencionar el hipocampo, el lóbulo temporal medial, el giro temporal superior, la corteza cingulada anterior, el tálamo y algunos componentes de los ganglios basales (Hoftman y Lewis, 2013). Muchas de los genes relacionados con la esquizofrenia también, tiene una relación con enfermedades como el autismo y el desorden bipolar (Gejman, Sanders y Kendler, 2011). Otros estudios muestran la importancia de los genes que codifican los receptores D3 y 5HT2A sin embargo la investigación no es concluyente. (Owen, 2005). Lo que es claro es la importancia de la vía dopaminérgica y sobre todo los receptores dopaminérgicos como el D2, D3 y D4 (Bannon, Bannon y Bannon, 2012)

Es importante subrayar la participación del sistema dopaminérgico en la mediación de la enfermedad, toda vez que el tratamiento farmacológico de ésta se basa en la reducción de la transmisión dopaminérgica (Stahl, 2010). Todos los fármacos antipsicóticos tienen un fuerte efecto antagonista sobre los receptores dopaminérgicos (Stahl, 2010). Otra evidencia que apoya la hipótesis dopaminérgica de esta enfermedad, es la activación del sistema dopaminérgico

por diferentes medios, como la administración de metilfenidato, levodopa y cocaína, que son capaces de inducir agitación psicomotriz en animales y síntomas psicóticos en humanos (Stahl, 2010).

Por lo tanto, una mayor comprensión de la neurobiología de la enfermedad debería conducir a nuevos tratamientos con mayor eficacia antipsicótica y mejores perfiles de efectos secundarios en combinación con terapias cognitivas (Hoftman, y Lewis, 2013)

### **5.1. Hipótesis dopaminérgica**

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia ha persistido como la predominante a lo largo de las tres últimas décadas (Seeman y Seeman 2014). La convicción creciente de que los agentes antipsicóticos actúan terapéuticamente disminuyendo la transmisión dopaminérgica central condujo a la teoría dopaminérgica de la Esquizofrenia. De manera sencilla, esta teoría explica la esquizofrenia como una hiperactivación de las vías dopaminérgicas cerebrales (Saiz, Vega, y Sánchez, 2010). Esta hipótesis se basa en que los efectos terapéuticos de los fármacos antipsicóticos se relacionan con el bloqueo de receptores dopaminérgicos, y por tanto, que la reducción de la transmisión dopaminérgica produce una mejoría de los síntomas positivos, tanto en modelos animales como en humanos en el tratamiento de la esquizofrenia. La idea de la hiperactivación del sistema dopaminérgico en la psicosis y la Esquizofrenia encuentra su comprobación en el surgimiento o agravamiento de cuadros psicóticos por la administración de agonistas DA (figura 6) y/o KA, como la levodopa en el tratamiento del Parkinson, (Kendler y Schaffner, 2011). Desde la primera formulación de la hipótesis dopaminérgica han sido innumerables los estudios que han intentado corroborar la hiperactividad de la DA en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos, esto ha permitido conocer la enorme complejidad de la transmisión dopaminérgica en el sistema nervioso central (SNC) (Obiols y Carulla, 1998).

La DA, además, es un neurotransmisor catecolaminérgico que participa en la regulación de diversas funciones como la conducta motora, la emotividad y la afectividad así como en la comunicación neuroendocrina, se ha relacionado también como un sistema de mediación en adicciones y en el trastorno por déficit de atención (Kandel, 2003). Las técnicas de clonación molecular han permitido identificar 5 subtipos de receptores dopaminérgicos, todos ellos acoplados a proteínas G y divididos en dos familias farmacológicas denominadas D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>. Los receptores de la familia D<sub>1</sub> (subtipos D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub>) están acoplados a proteínas G<sub>s</sub> que estimulan la formación de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) como principal mecanismo de transducción de señales. Los subtipos pertenecientes a la familia D<sub>2</sub> (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>) inhiben la formación de AMPC, activan canales de potasio (K<sup>+</sup>) y reducen la entrada de calcio (Ca<sup>2+</sup>) a través de canales dependientes del voltaje, efectos mediados también por proteínas G. Los receptores DA se encuentran ampliamente distribuidos en diversas áreas del cerebro donde son responsables de las diversas acciones fisiológicas de la DA (Hwu et al., 1998; Bahena, Flores, y Arias, 2000; Saiz, Vega, y Sánchez, 2010).

Se propone que la Esquizofrenia en fase aguda, estaría asociada con una función dopaminérgica subcortical deficitaria, en las proyecciones mesolímbicas, que resultaría en la hiperestimulación de los receptores D<sub>2</sub> y la consecuente aparición de sintomatología positiva. Sin embargo, la distribución de receptores D<sub>4</sub> es mayor en regiones corticales y límbicas frontales del cerebro humano, con niveles variables en cerebelo y tálamo y una presencia notablemente menor en ganglios basales. Esta distribución diferencial de los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub> podría explicar las bases neurobiológicas de los síntomas positivos y negativos de la Esquizofrenia. (Obiols y Carulla, 1998).

Existe una relación directa entre el estudio de la Esquizofrenia y el receptor de DA D<sub>4</sub>. Que ha sido analizado por su estructura, polimorfismo genético, constitución proteínica, distribución neuroanatómica y su respuesta farmacológica. La secuencia del gen que codifica al receptor D<sub>4</sub> presenta varios polimorfismos, con un número variable de genes repetidos en tándem (NVGRT). En el exón 3, el

polimorfismo de este gen se presenta en el SNC de la región promotora. El gen al receptor D<sub>4</sub>, también, codifica una proteína transmembranal de 7 dominios, que se distribuye en corteza frontal, en núcleo estriado, hipotálamo y en el hipocampo (John, et al., 1997; Hwang, et al., 2012). El análisis de la secuencia de aminoácidos del receptor D<sub>4</sub> revela que es el más diferente de los receptores de la familia D<sub>2</sub>. Existen variantes polimórficas en humanos, con diferentes inserciones de aminoácidos en el tercer bucle intracelular. Éste contiene secuencias de 16 aminoácidos con el número de repeticiones que difieren de acuerdo con las diferentes formas del receptor, La variante de cuatro repeticiones de aminoácidos o D4.4 (receptor D<sub>4</sub> con 4 repeticiones de aminoácidos en el tercer bucle), es la predominante en la población humana con 60 %. La variante de siete aminoácidos en repeticiones o D4.7 (receptor D<sub>4</sub> con 7 repeticiones de aminoácidos en el tercer bucle) está presente en el 14 % de la población y la que solo tiene una doble repetición en aminoácidos en el tercer bucle o D4.2 (receptor D<sub>4</sub> con 2 repeticiones de aminoácidos en el tercer bucle) sólo 10 %. También han sido identificadas formas del receptor con hasta 10 repeticiones, pero es mucho menos frecuente. La importancia funcional de estas variantes no se ha dilucidado. Estos investigadores, encontraron una afinidad ligeramente diferente para Clz, *in vitro*, pero ninguno de ellos se ha relacionado con una mayor incidencia de la esquizofrenia (Missale, Nassh, Robinson, Jaber, y Caron, 1998).

Existen dos isoformas del receptor D<sub>2</sub> empalmadas alternativamente que difieren en la inserción de un tramo de 29 aminoácidos en el tercer bucle intracelular D2S (short o corto) y D2L (large o largo). Debido a que esta asa parece jugar un papel central en el acoplamiento de los antipsicóticos al receptor, la existencia de un mecanismo de empalme en este nivel podría implicar una cierta diversidad funcional. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de varios grupos, no existen diferencias claras, con implicaciones en la Esquizofrenia hasta el momento entre las dos isoformas del receptor D<sub>2</sub> (Kapur, Barsoum, y Seeman, 2000; Missale, Nassh, Robinson, Jaber, y Caron, 1998).

## 5.2. Hipótesis Glutamatérgica

La hipótesis glutamatérgica se basa en la teoría de la disfunción de los receptores n-metil-d-aspartato (NMDA). En este modelo los fármacos similares al PCP activan a los receptores NMDA asociados a dicha molécula (Flint y Shifman, 2008). La neurotransmisión disfuncional de glutamato ha sido implicada en la Esquizofrenia, principalmente porque antagonistas no competitivo del subtipo NMDA, incluyendo al receptor de PCP y KA, producen un síntomas conductuales en seres humanos saludables que se parece mucho a los síntomas de la Esquizofrenia (Chindo, Adzu, Yahaya, y Gamaniel, 2012).

El glutamato (figura 6) es el neurotransmisor más importante del sistema nervioso central, prácticamente todas las conexiones del cerebro están relacionadas a este neurotransmisor, su mayor característica es la capacidad de excitar las conexiones sinápticas (Marcotte, Pearson, y Srivastava 2001). La principal característica del modelo glutamatérgico de la esquizofrenia, es la capacidad que tiene de generar tanto la sintomatología positiva como la negativa de la Esquizofrenia, esto se genera mediante la administración repetida de PCP en animales sanos (Seillier y Giuffrida, 2009).

Es posible que el glutamato puede estar involucrado en la Esquizofrenia a través de sus interacciones con DA, mediante formas sutiles de excitación y la alteración de las conexiones dando como resultado síntomas negativos observados en la Esquizofrenia clásica (Plitmana, et al., 2014) Otro aspecto atractivo del modelo de glutamato, a diferencia de los modelos basados en la DA, es que cuenta con una sólida validez de construcción para el estudio de los déficits cognitivos y de atención en la esquizofrenia, los modelos glutamatérgicos de la esquizofrenia al ser

antagonistas de NMDA deterioran la memoria de trabajo y actúan en otras funciones cognitivas que no están relacionadas en la Esquizofrenia (Gargiulo y Landa, 2014).

Una de las grandes desventajas del modelo glutamatérgico es su gran generalización en cuanto a blancos específicos en los cerebros de los pacientes esquizofrénicos, por lo que el análisis es muy complejo (Geyer y Moghaddam, 2001).

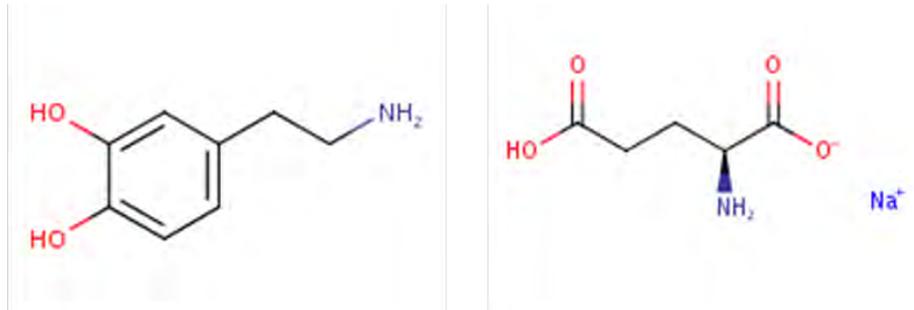


Figura 6: Esquemas de las moléculas de dopamina y glutamato: de derecha a izquierda se puede observar la comparación entre dopamina y glutamato, son los neurotransmisores más abundantes del SNC y juegan un papel importante para explicar las dos hipótesis más importantes de la esquizofrenia. En rojo la molécula de hidróxido y el átomo de oxígeno en azul el grupo amino y el átomo de sodio (U.S. National library of Medicine, 2017).

## 6. EL MODELO DE CAMPO ABIERTO

El uso de modelos animales para el estudio de la Esquizofrenia se lleva a cabo mediante el estudio del síndrome completo o bien mediante el análisis de signos que recuerdan o imitan al padecimiento (Geyer y Moghaddam, 2001). Un modelo animal se define como cualquier aproximación experimental para el estudio de una condición o fenómeno particular ya sea en la misma especie o en otra diferente (Akihiro, Nagai, Ibi, y Yamada, 2013). Desafortunadamente, los aspectos clínicos de la Esquizofrenia, se caracterizan por una gran heterogeneidad y una evolución compleja, que además presenta aspectos difíciles de reproducir en animales. Generalmente se usan fármacos relacionados que generan cuadros psicóticos en humanos como la cocaína el LSD y fármacos de acción neuroquímica similar (Van den Buuse y Garner, 2005). Los modelos animales juegan un papel central en la investigación científica de la conducta, así como en el estudio de los mecanismos fisiológicos y los procesos involucrados en el control del comportamiento normal y anormal. Con frecuencia, se asume que el uso de esta herramienta está destinada a modelar aspectos relacionados con alteraciones mentales en seres humanos (Gould, Dao, y Kovacsics, 2009). Es decir, los modelos animales se pueden extrapolar para el entendimiento de enfermedades mentales cuyos síntomas solo se observan en la psique humana (Overall, 2000).

Una definición de los modelos animales en las neurociencias conductuales, para el estudio de trastornos psiquiátricos es: “Un organismo vivo que se utiliza para el estudio de las relaciones cerebro-conducta en condiciones controladas, con el objetivo final de obtener una perspectiva para permitir predicciones sobre estas relaciones en seres humanos o en la misma especie bajo condiciones diferentes de aquellas en las que el estudio fue realizado” (Van der Staay, 2006).

El modelo de un trastorno, debe definirse en aspectos elementales que sean observables (es decir, elementos que se pueden observar y medir directamente), mensurables (que se puede asignar un valor cuantitativo o un atributo cualitativo) y que puede ser sometido a una prueba-medición (que pueden ser evaluados estadísticamente para probar, confirmar o descartar una hipótesis (Baumeister y

Francis 2002). preferentemente debe ser comprobable en los seres (Van der Staay, Arndt, y Nordquist, 2009). Algunos de los comportamientos que se miden en el campo abierto son los siguientes (Brown, Corey y Moore, 1999):

1. Cruces de líneas: Frecuencia con la que las ratas cruzan una de las líneas de la cuadrícula con las cuatro patas.
2. Cruces centrales: Frecuencia con la que las ratas cruzan una de las líneas de los cuadros centrales con las cuatro patas.
3. Duración en los cuadros centrales: Duración del tiempo que las ratas pasan en la zona central del campo abierto.
4. Erguimiento: Frecuencia con la cual los ratones estaban de pie en sus patas traseras en el campo abierto.
5. Posturas de encogimiento: Frecuencia con la cual el animal demostró elongación de la cabeza y los hombros seguido de retracción a la posición original.
6. Acicalamiento: Duración del tiempo que el animal pasa lamiéndose o rascándose mientras esta estacionario.
7. Congelación: Duración con la que la rata está completamente inmóvil.
8. Urinación: número de charcos o vetas de orina.
9. Defecación: número de bolos fecales producidos.

Como se podrá notar existe una gran gama de conductas medibles en la rata, para este trabajo nos interesamos en 2 conductas principales que son las conductas de cruces en general (centrales y lineales) así como, la conducta de erguimiento, ambas conductas están estrechamente relacionadas con el sistema locomotor en la rata, especialmente con el sistema dopaminérgico (Saldivar y campos, 2009).

La clase más ampliamente estudiada de modelos farmacológicos de la Esquizofrenia se basa en los efectos conductuales de sustancias psicoestimulantes tales como las anfetaminas. Estos modelos, se desarrollaron a

partir de la hipótesis dopaminérgica de la Esquizofrenia y han demostrado una validez predictiva considerable (Saldívar y Campos, 2009; Tanaka et al., 2012). Estos modelos producen un aumento en la conducta de deambulación y exploración de los sujetos (Flint y Shifman, 2008).

La conducta de locomoción vertical (Figura 7) se ha usado como predictor de una conducta ansiosa en la rata y de novedad (Bailey y Crawley, 2009), esta conducta es especialmente importante cuando se estudia los efectos de manipulación farmacológica especialmente con cafeína, nicotina, anfetamina, PCP metildioximetanfetamina y escopolamina (Tanaka et al., 2012). Por otra parte, la conducta vertical además de ser una es una conducta motriz también es una conducta de exploración, es decir, la rata esta en un estado de expectación al entorno o búsqueda de un posible depredador mediada por la corteza frontal en la rata, ésta conducta se usa para modelar desordenes psiquiátricos (Tanaka et al., 2012).



Figura 7: Conducta vertical en rata.

Las medidas de comportamiento en la rata se han utilizado ampliamente para el establecimiento de la validez de los modelos animales de la Esquizofrenia. Algunas de estas, como la locomoción vertical, no hace totalmente una

correspondencia con la sintomatología esquizofrénica, pero este comportamiento ha resultado útil como medida funcional de la actividad antidopaminérgica de los neurolepticos (Saldívar y Campos, 2009). Entonces, podemos proponer que existe una relación causal entre los erguimientos en el modelo animal y la Esquizofrenia en el humano. El enfoque más común para el desarrollo de modelos animales ha sido explorar tratamientos farmacológicos o "estados inducidos por fármacos" que producen síntomas negativos similares a la Esquizofrenia en humanos no esquizofrénicos (Geyer y Moghaddam, 2001).

Por otra parte la conducta horizontal (Figura 8) o de cruces es una conducta relacionada a la exploración de un ambiente familiar, esta conducta demuestra una habilidad motora general (Bailey y Crawley, 2009). La conducta horizontal también es usada como herramienta predictiva de enfermedades neuromusculares y en test para ansiedad (Tatem et al., 2014). Además, esta conducta se ha relacionado al gen DISC 1 (disruptor en esquizofrenia 1, por sus siglas en inglés), este gen ha sido relacionado al neurodesarrollo y la plasticidad en el cerebro dando como consecuencia un mayor número de conducta vertical en ratas (Walsh et al., 2012). Con la ayuda de anfetaminas la conducta de locomoción horizontal ha sido relacionada a los síntomas positivos de la enfermedad esquizofrénica (Jones, Watson y Fone, 2011). Podemos concluir de estos estudios, que la sintomatología positiva y negativa de la esquizofrenia tienen una relación con las conductas vertical y horizontal en la rata, aunque no han sido del todo concluyentes, desarrollar modelos capaces de encontrar estas diferencias ayudaría a entender esta enfermedad con mayor detalle.



Figura 8: Conducta de locomoción horizontal en la rata.

Existen algunas dificultades asociadas con el modelaje de la Esquizofrenia en animales. Una de ellas es la incapacidad de reproducir las alteraciones cognitivas en animales evolutivamente más tempranos, respecto al ser humano. La heterogeneidad de los síntomas clínicos, el curso de la enfermedad y factores causales potenciales, constituyen obstáculos naturales para la construcción de un modelo para el estudio de la esquizofrenia (Mirsky, 1995).

La justificación subyacente a la utilización de la prueba de campo abierto es aproximadamente el siguiente. Muchos mamíferos, cuando se expone a estímulos extraños o nocivos, típicamente se congelan, escapan o pelean, estas son conductas que tienen razones evolutivas y pueden ser mensurables. Una segunda consecuencia de exposición a dichos estímulos es que esto a menudo desencadena la actividad del sistema nervioso autónomo cuyas conductas también son observables y pueden también ser medibles (Ellenbroek 1990; Gould, Dao, y Kovacsics, 2009) Por lo tanto construir un conjunto de estímulos medibles en la rata de laboratorio dentro del campo abierto es relativamente fácil. Se coloca a la rata en un entorno claramente diferente al habitual, el modelo de campo

abierto cumple estos requisitos, estas condiciones aseguran que el campo abierto es a la vez extraño y aversivo para la rata (Figura 9) (Gould y Kovacsics 2009). Por los cuadrados dibujados de tamaño apropiado en el suelo del campo abierto, es posible cuantificar la actividad mediante el registro del número de cuadrados donde el animal entra durante un periodo de tiempo determinado (Denenberg, 1968). La prueba de campo abierto ha alcanzado la condición de uno de los instrumentos más utilizados en psicología animal (Akihiro, Nagai, Ibi, y Yamada, 2013) Su popularidad se debe probablemente en gran parte a la sencillez del aparato, la medición fácil y rápida de comportamientos profundamente definidos, y una interpretación generalmente aceptada de estos comportamientos (Jahkel, Rilke, Koch, y Oehler, 2000). Además, algunos de los comportamientos medidos son sensibles a un rango de manipulación genética, fisiológica, farmacológica y son fiables en condiciones estándar para dar medidas repetibles en una enorme gama de variables independientes. La sencillez, la facilidad de cuantificación y amplia aplicabilidad, hacen de la prueba de campo abierto una de las pruebas más utilizadas (Walsh y Cummins, 1976).



Figura 9: Campo abierto, el campo abierto clásico consta de un cuadro de 80cm por lado, subdividido a su vez en 16 cuadros de 20cm que ayudan a facilitar el conteo de la conducta horizontal en la rata.

## 7. JUSTIFICACIÓN

La esquizofrenia es una de las enfermedades más complejas y devastadoras que afecta a un número importante de seres humanos. Se estima que en nuestro país 1 millón 200 mil personas padecen esta enfermedad (National Institutes of Health, 2010). Desde el punto de vista económico, los costos sociales de esta enfermedad son enormes. Es la más común de las enfermedades mentales graves, con una prevalencia estimada del 0,5 a 1 % en la población general y es responsable de una gran parte del día a día de la carga de trabajo del psiquiatra promedio. Se estima que el 50 % de los pacientes psiquiátricos hospitalizados durante períodos prolongados, son esquizofrénicos. (Weinberger y Harrison, 2011).

Los modelos animales constituyen una herramienta eficaz para el estudio de los mecanismos implicados en las alteraciones biológicas y conductuales de la esquizofrenia. Un modelo capaz de encontrar los receptores implicados en la conducta psicótica mejoraría la probabilidad de desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de las principales psicosis o distinguir los receptores implicados en ésta. Además permitiría elaborar una explicación de la neurobiología de esta enfermedad mental (Marcotte, Pearson, y Srivastava 2001).

## 8. HIPÓTESIS

1.- La administración de metilfenidato aumenta en el número de cruces y de erguimientos en el modelo de campo abierto.

2.-La administración de ketamina aumenta el número de cruces y de erguimientos en el modelo de campo abierto.

3.- La administración de haloperidol podrá disminuir ambas conductas, mientras que la administración de clozapina puede modificar selectivamente la conducta de erguimiento sin afectar el número de cruces.

### Objetivos generales

1.- Determinar la dosis respuesta de haloperidol necesaria para normalizar la conducta de erguimiento y de cruces en las ratas tratadas con metilfenidato y ketamina de manera crónica.

2.- Determinar la dosis respuesta de clozapina necesaria para normalizar la conducta de erguimiento y de cruces en las ratas tratadas con metilfenidato y ketamina de manera crónica.

3.- Determinar el efecto selectivo de fármacos típicos *versus* atípicos en la conducta de erguimiento y cruces en la activación de receptor de D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub> implicados en la conducta psicótica en rata.

### Objetivos específicos

1.- Observar el efecto de la administración de Clz a dosis de 2.5, 10.0 y 40.0 mg/Kg por vía intraperitoneal sobre las conductas de erguimiento y cruces.

2.- Observar la respuesta del Hal a dosis de 0.5, 0.5 y 1.0 ml/Kg por vía intraperitoneal sobre las conductas de erguimiento y cruces.

## 9. MATERIALES Y MÉTODO

Sujetos: En el presente estudio se 120 ratas Wistar machos de 250-300 gr de peso, obtenidas del bioterio de la Facultad de Medicina.

Condiciones: Los sujetos se mantuvieron con agua y comida a libre demanda, en un cuarto con ciclo luz-oscuridad invertido de 12:12 (08:00-20:00 h.). Los animales fueron alojados en cajas de acrílico, individuales de 27x16x23 cm. Los experimentos se llevaron a cabo dos horas después de iniciado el período de oscuridad.

El presente estudio se realizó de acuerdo con los lineamientos del comité local de ética y con la norma oficial mexicana (NOM-062-ZOO-1999) para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio, elaborado por la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA).

### 9.1. Procedimiento

El experimento consta de tres etapas, en la primera etapa se suministró los fármacos KA y MF de manera crónica para generar conductas relacionadas a la sintomatología esquizofrénica. La segunda etapa se evaluó la conducta de erguimiento y cruces en el modelo de campo abierto, así como la interacción de dichas conductas por medio de los fármacos Clz y Hal. En la tercera etapa y última, se aplicó una serie de pruebas estadísticas para ver la diferencia de los grupos (Figura 10).

#### Grupo control

El grupo control de ratas fueron alojadas en cajas *Jumbo* con agua y comida *ad libitum*, fueron seleccionadas 8 ratas de manera aleatoria para formar parte de este grupo.

#### Grupos experimentales.

Las ratas fueron hacinadas en cajas individuales, se les preparaba una dosis farmacológica de KA (5 mg/Kg/día) o MF (12mg/Kg/día). Cada rata tenía un bebedero individual cuya cantidad promedio de ingesta de agua es de 35 ml/día.

Las dosis fueron ajustadas dependiendo de la cantidad de líquido no ingerido y del peso correspondiente de cada rata cada 24 horas.

#### Modelo de ketamina crónico

La KA se usó en dosis de 5 mg/Kg/día que se diluyó en 35 ml de agua en los bebederos de cada rata de acuerdo a su peso se administró durante 7 días, siempre ajustando la dosis y cambiando por porciones frescas cada 24 horas, el número total de ratas tratadas con KA fue de 56 ratas.

#### Modelo de metilfenidato crónico

El grupo de ratas con MF crónico, recibió una dosis de 12 mg/Kg/día que se diluyó en los bebederos de cada rata de acuerdo a su peso este fármaco se administró durante 7 días, ajustando la dosis y cambiando por volúmenes frescos cada 24 horas el número total de ratas tratadas con MF fue de 56 ratas.

Después de la ingesta de los fármacos KA o MF de manera crónica por 7 días, los sujetos experimentales se les dejó durante un periodo de 3 días más, con comida y agua a libre demanda durante este periodo.

#### Tratamiento farmacológico con haloperidol y clozapina

Los grupos de KA y MF fueron divididos en subgrupos de 8 ratas, cada uno con el propósito de suministrar los fármacos Hal y Clz a diferentes dosis.

Tanto para el grupo de MF como KA se tomaron 8 ratas de cada modelo a las cuales solo se les inyectó solución salina intraperitonealmente (IP) para observar la diferencia entre el grupo control y los grupos experimentales.

El Hal fue diluido en HCl (0.1M) y posteriormente fue neutralizada con OHNa, hasta llegar a un pH 7, el Hal fue diluido en solución salina para administrarlo IP a cada subgrupo de 8 ratas se le inyectaba una de las siguientes dosis: 0.5, 0.5 y 1.0 ml/Kg en los modelos de KA y MF 30 min antes de realizar el experimento de campo abierto, se trataron 48 sujetos en ambos modelos con las dosis especificadas.

La Clz fue diluida en solución salina para administrarlo IP a cada subgrupo de 8 ratas se le suministraba una de las siguientes dosis: 2.5, 10.0 y 40.0 mg/Kg en los modelos de KA y MF 30 min antes de realizar el experimento de campo abierto, se trataron 48 sujetos en ambos modelos con las dosis especificadas.

## **9.2. Modelo de campo abierto**

Para este trabajo se usó el modelo de campo abierto (Flint y Shifman, 2008) en un espacio de 80x80 cm, dividido a su vez en 16 cuadros de 20 x 20 cm (Gould, Dao, y Kovacsics, 2009). Cada experimento tuvo una duración de 5 minutos. Los experimentos se realizaron 30 min después de la IP de los fármacos Hal o Clz.

Durante los experimentos las conductas observadas fueron:

1.- Número de erguimientos o locomoción vertical, en esta conducta; la rata se posa sobre sus cuartos traseros quedando en un estado perpendicular al piso.

2.- Número de cruces totales, centrales y exteriores. Esta conducta constituye el desplazamiento horizontal que realiza la rata, necesario para pasar de un cuadro a otro esta conducta fue medida automáticamente por el software de uso libre "Behavioral Monitoring Tool V6,0 " obtenido de la página <http://ratmonitoring.sourceforge.net>

Los resultados obtenidos fueron evaluados con la prueba estadística de normalidad Ryan-Joiner junto con graficas cuantilares normales para demostrar la normalidad de los datos (graficas no mostradas) seguido de ANOVA de un solo factor. Para encontrar la diferencia entre los grupos se uso la prueba estadística de Tukey. Se usó el programa estadístico Minitab 16 para evaluar los datos estadísticos y el programa de Excel para la generación de las tablas.

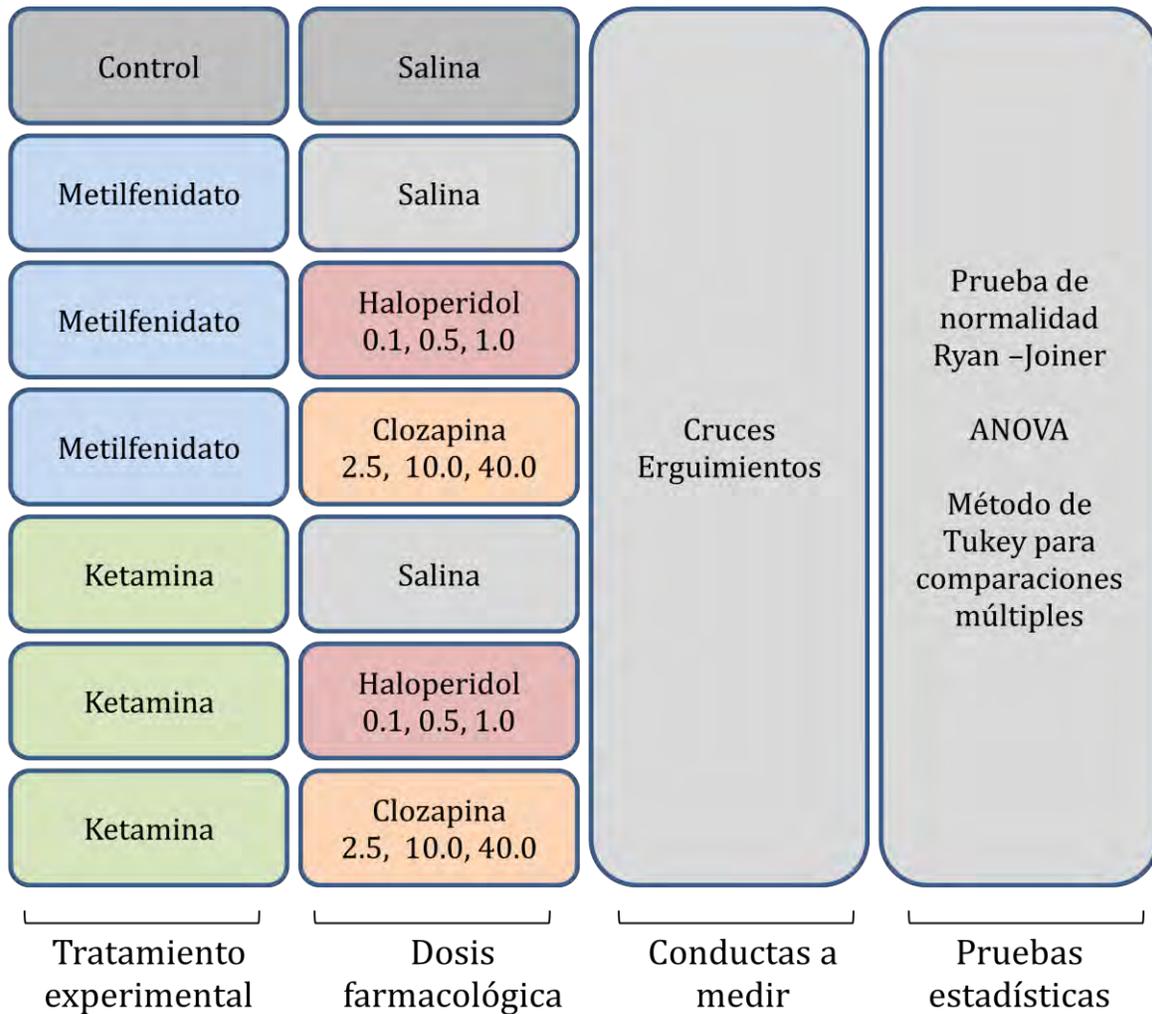
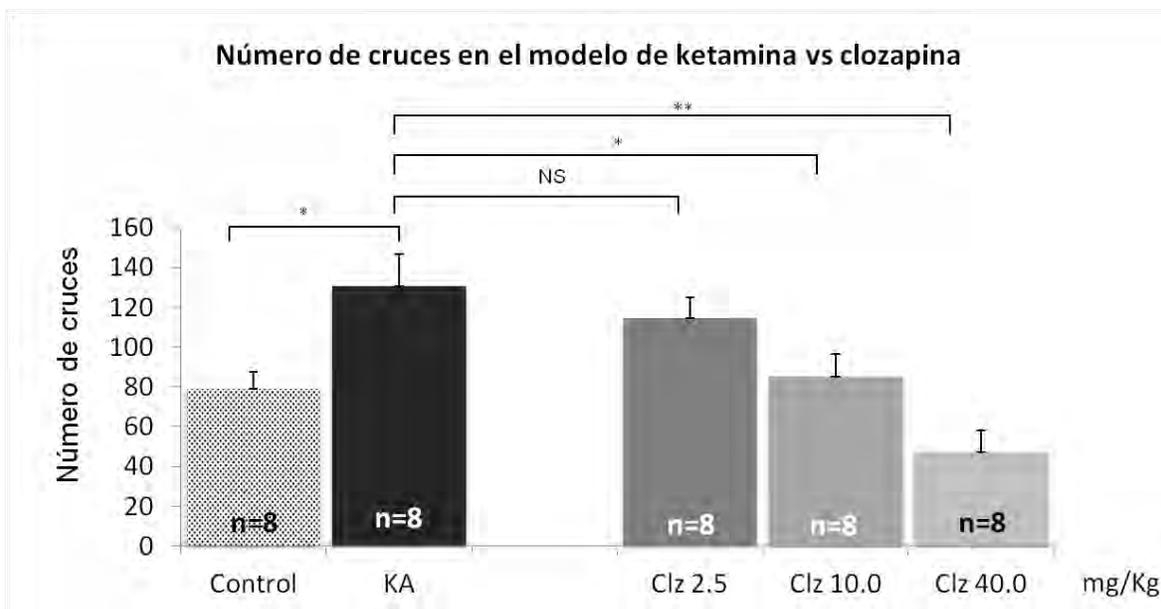


Figura 10: Etapas del experimento. En la primera etapa se puede observar la administración de los fármacos MF y KA. En la segunda etapa, se inyectan los fármacos Hal y Clz a diferentes dosis, 30 min antes de la exposición al modelo de campo abierto, en el cual se miden las conductas de cruces y erguimiento. En la tercera etapa se usan las pruebas estadísticas, para encontrar las diferencias entre los grupos.

## **10. RESULTADOS**

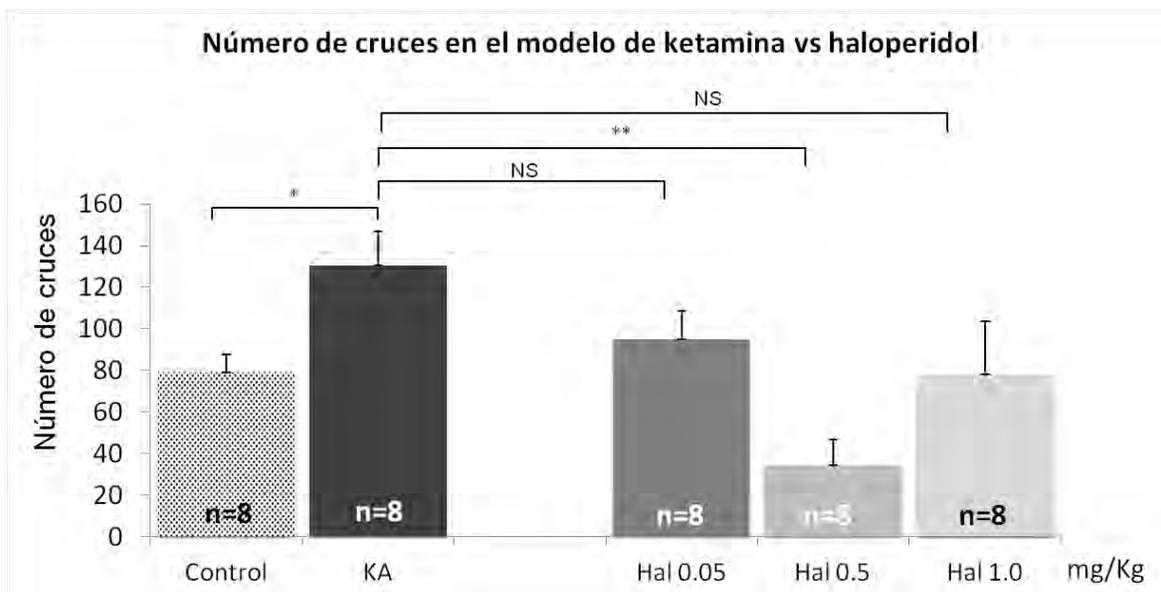
Los datos obtenidos fueron evaluados con el programa estadístico Minitab 16 usando el prueba de Normalidad Ryan-Joiner junto con graficas cuantilares normales, todos los grupos tuvieron una significación cercana a 1.000, dato que demuestra que los grupos se distribuyen de manera normal, las graficas cuantilares normales no mostraron una tendencia diferente a una línea recta, reforzando la procedencia de una población con distribuida normal.



**Fig. 11.** En esta figura se muestra el efecto de la administración de Clz (2.5, 10.0, y 40.0 mg/Kg IP) sobre el aumento en el número de cruces inducido por la administración de KA a dosis de 5.0 mg/Kg, durante 7 días, vía oral. NS no significativo, \*  $p \leq 0.05$ , \*\* $p \leq 0.01$ .

Efecto de la administración de Clz sobre el número de cruces inducido por el tratamiento con KA a 5.0 mg/Kg por vía oral, durante 7 días.

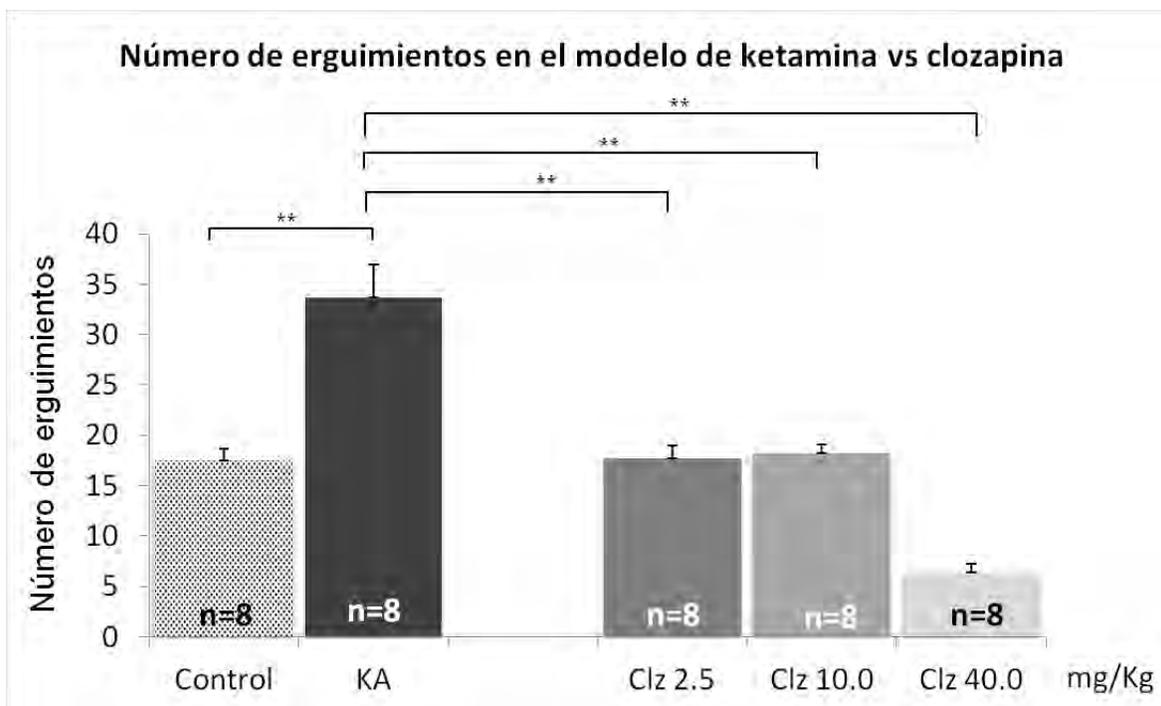
En la figura 11 se puede observar el efecto de la administración de Clz a las dosis de 2.5, 10.0, y 40.0 mg/Kg, administradas intraperitonealmente (IP) sobre el aumento en el número de cruces inducido por KA (ANOVA  $F = 6.84$   $p < 0.001$ . *gl-inter* = 4 *gl-intra* = 35). La administración de KA, 5.0 mg/Kg, durante 7 días, vía oral, produjo un aumento en el número de cruces, comparado contra el grupo no tratado (Fig.11). En ésta, se puede apreciar que la Clz fue capaz de reducir el número de cruces en el grupo tratado con KA. Es necesario señalar que la dosis menor (2.5 mg/Kg), no redujo de manera significativa esta conducta, mientras que a 10.0 y 40.0 mg/Kg de Clz produce una reducción dosis dependiente, y a la dosis alta el efecto es muy robusto (Fig. 11).



**Fig. 12** En esta figura se muestra el efecto de la administración de Hal (0.05, 0.5 y 1.0 mg/Kg IP) sobre el aumento en el número de cruces inducido por KA administrada a dosis de 5.0 mg/Kg, durante 7 días, vía oral. NS no significativo, \*  $p \leq 0.05$ , \*\*  $p \leq 0.01$ .

Efecto de la administración de Hal sobre el aumento en el número de cruces inducido por KA de 5.0 mg/Kg por vía oral, durante 7 días.

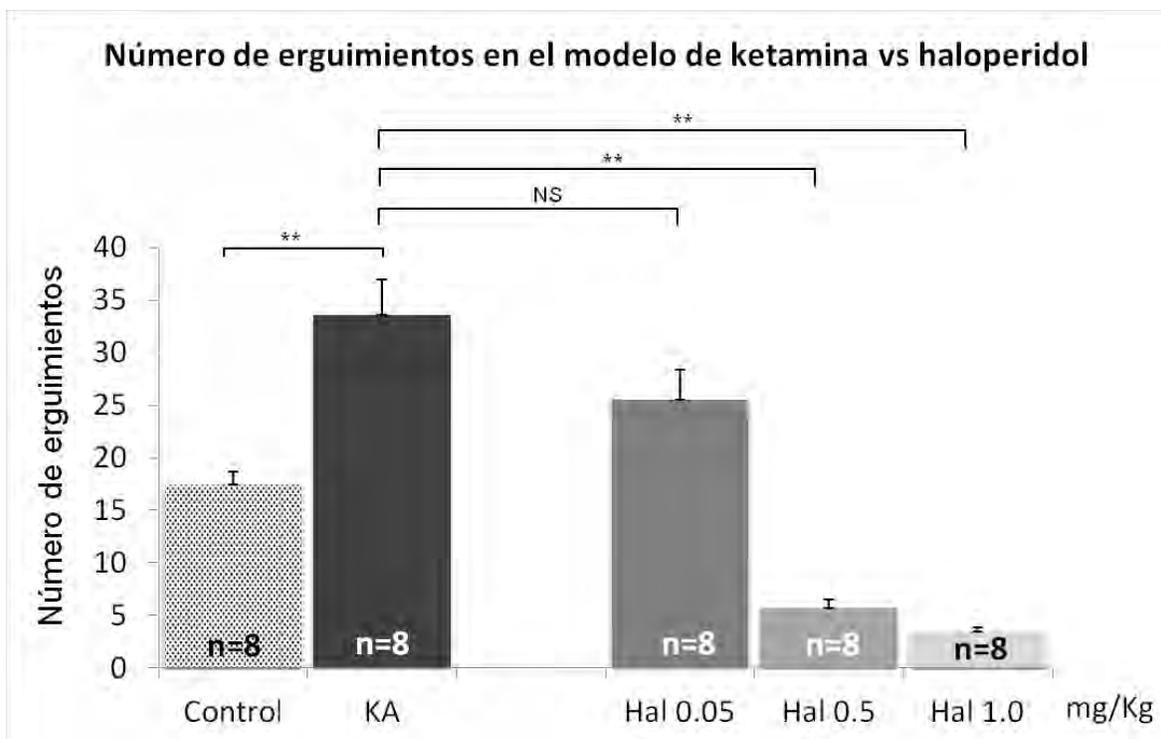
En la figura 12 se puede observar el efecto de la administración de Hal a las dosis de 0.05, 0.5 y 1.0 mg/Kg, administradas intraperitonealmente (IP) sobre el aumento en el número de cruces inducido por KA (ANOVA,  $F = 4.47$ ,  $p = 0.005$ . *gl-inter* = 4 *gl-intra* = 35). Se puede apreciar que Hal a la dosis baja, 0.05 mg/Kg no fue capaz de inducir una reducción en el número de cruces. La dosis media, 0.5 mg/Kg produjo una disminución muy prominente en los cruces que alcanza el 75 % (Fig. 12). Es interesante hacer notar que a la dosis mayor de 1 mg/Kg, la administración de Hal, contrario a lo esperado, induce un incremento en el número de cruces de 60 % comparado contra la dosis inmediata anterior (0.5 mg/Kg), y que no es diferente del grupo tratado con KA, ni con el grupo control (Fig. 12).



**Fig. 13.** En esta figura se muestra el efecto de la administración de Clz (2.5, 10.0 y 40.0 mg/Kg IP) sobre el aumento en el número de erguimientos inducido por KA administrada a 5.0 mg/Kg, durante 7 días vía oral). \*\*  $p \leq 0.01$ .

Efecto de la administración de Clz sobre la conducta de erguimientos inducido por KA de 5.0 mg/Kg por vía oral, durante 7 días

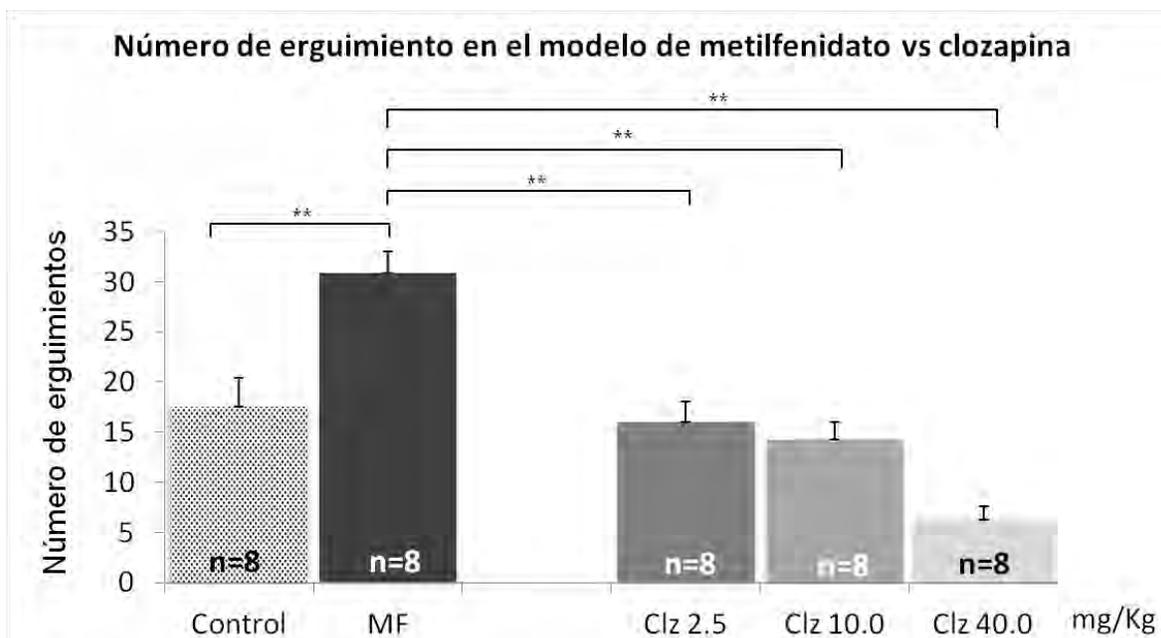
En la figura 13 se puede observar el efecto de la administración de Clz a las dosis de 2.5, 10.0 y 40.0 mg/Kg, administrada intraperitonealmente (IP) sobre la conducta de erguimiento inducido por KA (ANOVA,  $F = 31.26$ ,  $p < 0.001$ .  $gl-inter = 4$   $gl-intra = 35$ ). La administración de KA produjo un aumento de 88.8 % en el número de erguimientos comparado con el grupo de ratas no tratadas (Fig.13). Se puede apreciar que Clz fue capaz de reducir el número de erguimientos de manera importante y similar en ambas, a 2.5 y 10.0 mg/Kg (49 % en ambas dosis), es decir para efectos prácticos la conducta es igual a la que muestran los animales no tratados (Fig. 13). En las ratas tratadas con 40.0 mg/Kg de Clz, el efecto es muy robusto, 83 % de reducción en el número de erguimientos respecto al grupo tratado con KA (Fig. 13).



**Fig. 14** En esta figura se muestra el efecto de la administración de Hal (0.05, 0.5 y 1.0 mg/Kg IP) sobre el aumento en el número de erguimientos inducido por KA a 5.0 mg/Kg, durante 7 días, administrada vía oral. NS no significativo, \*\*  $p \leq 0.01$ .

Efecto de la administración de Hal sobre el aumento en el número de erguimientos inducido por KA de 5.0 mg/Kg por vía oral, durante 7 días

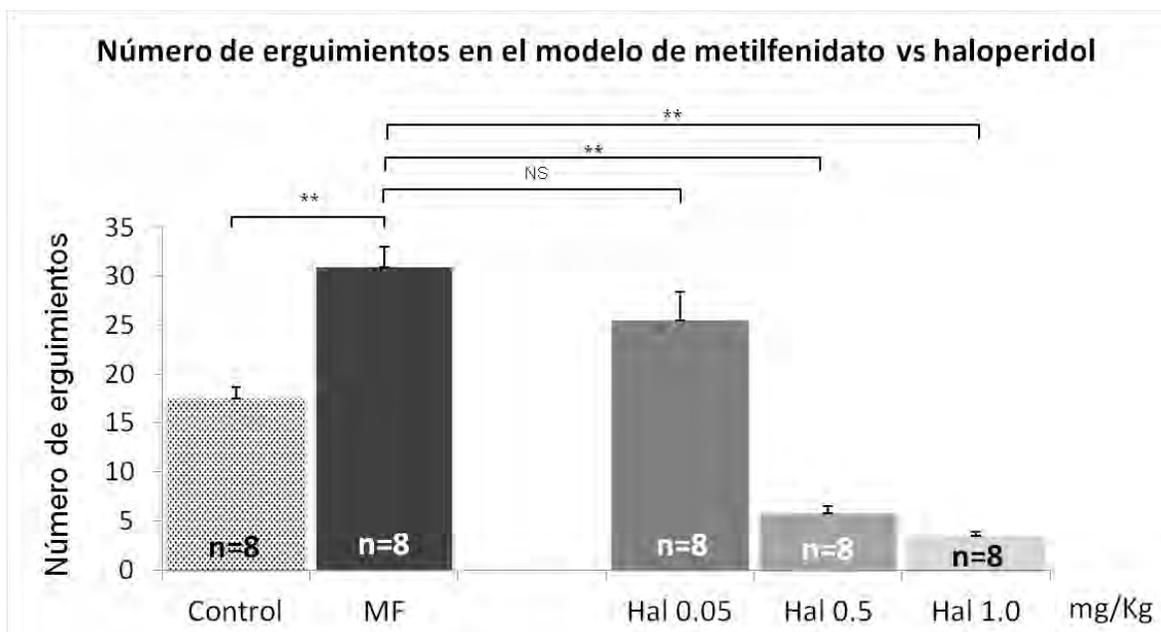
En la figura 14 se puede observar el efecto de la administración de Hal a las dosis de 0.05 0.5 y 1.0 mg/Kg, administrada intraperitonealmente (IP) sobre el aumento en el número de erguimientos inducido por KA (ANOVA,  $F = 26.16$   $p < 0.001$ .  $gl-inter = 4$   $gl-intra = 35$ ). Se puede apreciar que Hal no fue capaz de reducir el número de erguimientos observado en las ratas tratadas con KA. El efecto de la administración de Hal se comporta de manera dosis dependiente y es estadísticamente significativo en la dosis intermedia y alta. Las dosis intermedia (0.5 mg/Kg) y alta (1.0 mg/Kg) la reducción en el número de erguimientos es de 83 y 90 % respectivamente (Fig. 14).



**Fig. 15** En esta figura se muestra el efecto de la administración de Clz (2.5, 10.0, y 40.0 mg/Kg IP) sobre el aumento en el número de erguimientos inducido por la administración de MF a 12.0 mg/Kg, durante 7 días, vía oral. **\*\*  $p \leq 0.01$ .**

Efecto de la administración de Clz sobre el aumento en el número de erguimientos por la administración de MF a 12.0 mg/Kg por vía oral, durante 7 días

En la figura 15 se puede observar el efecto de la administración de Clz a las dosis de 2.5, 10.0, y 40.0 mg/Kg, administrada intraperitonealmente (IP) sobre el aumento en el número erguimientos inducidos por MF (ANOVA,  $F = 48.31$ ,  $p < 0.001$ .  $gl-inter = 4$   $gl-intra = 35$ ). La administración de MF indujo un aumento importante (76 %) en el número de erguimientos comparado con el grupo de animales no tratados (Fig.5). Se puede apreciar que Clz fue capaz de reducir, de manera dosis dependiente (2.5, 10.0 y 40.0 mg/Kg) el número de erguimientos en las ratas tratadas con MF en 47.8, 53.1 y 85 % respectivamente (Fig. 15).

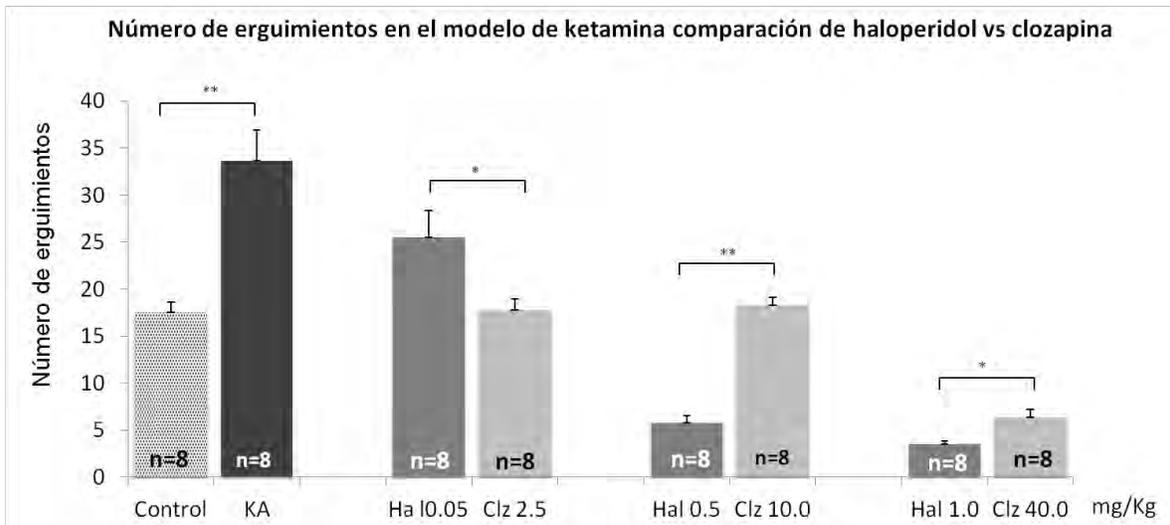


**Fig. 16** En esta figura se muestra el efecto de la administración de Hal (0.05, 0.1, 0.25, 0.5 y 1.0 mg/Kg IP) sobre el aumento en el número de erguimientos inducido por MF 12.0 mg/Kg durante 7 días VO. NS no significativo, \*\*  $p \leq 0.01$ .

Efecto de la administración de Hal sobre el aumento en el número de erguimientos inducido por MF a 12.0 mg/Kg por vía oral, durante 7 días

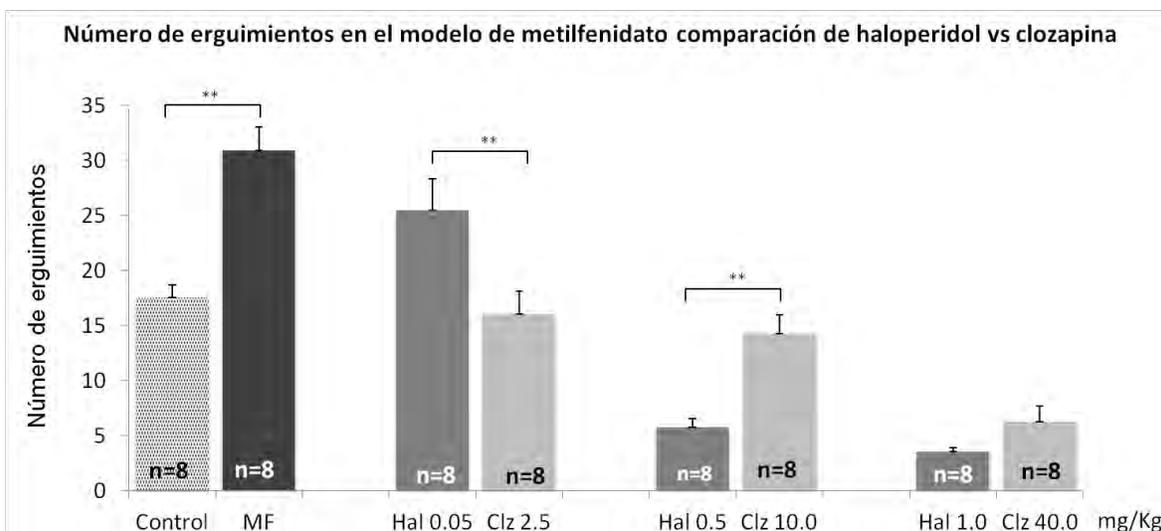
En la figura 16 se puede observar el efecto de la administración de Hal a las dosis de 0.05, 0.5 y 1.0 mg/Kg, administrada intraperitonealmente (IP) sobre el aumento en el número de erguimientos inducido por MF (ANOVA,  $F = 47.51$   $p < 0.001$ .  $gl-inter = 4$   $gl-intra = 35$ ). Se puede apreciar que Hal fue capaz de reducir el número de erguimientos observado en las ratas tratadas con MF. El efecto de Hal es gradual y dependiente de la dosis: 14.8, 80 y 89 % respectivamente (Fig.16).

La administración de MF a 12.0 mg/Kg, por vía oral, durante 7 días, no fue capaz de aumentar el número de cruces de manera significativa (ANOVA,  $F = 0.79$ ,  $p = 0.389$ ).



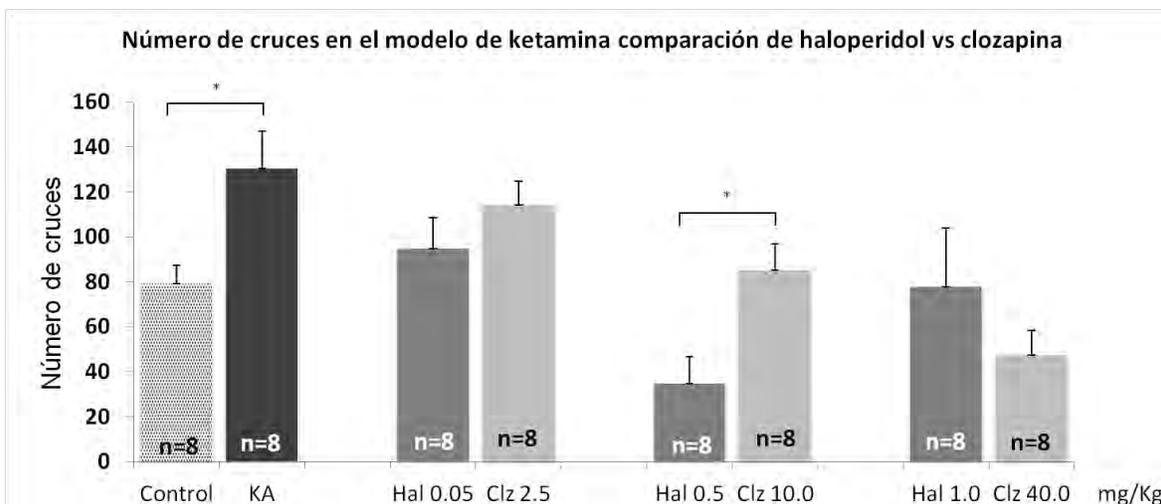
**Fig. 17** En esta figura se muestra la comparación de la administración de Hal (0.05, 0.5 y 1.0 mg/Kg IP) y Clz (2.5, 10.0, y 40.0 mg/Kg IP) sobre el aumento en el número de erguimientos inducido por KA (5.0 mg/Kg durante 7 días VO). \*  $p \leq 0.05$ , \*\*  $p \leq 0.01$ .

En la figura 17 se muestra la comparación del efecto de Hal a 0.05, 0.5 y 1.0 mg/Kg (Fig.11), administrado intraperitonealmente con Clz a 2.5, 10.0, y 40.0 mg/Kg, también administrada por la misma vía (Fig 12), sobre el aumento en el número de erguimientos inducido por KA a 5 mg/Kg durante 7 días VO. Como se mencionó arriba la administración de KA aumenta el número de erguimientos en 88.8 % (Fig. 13 y 14). En esta gráfica se puede observar que la dosis baja de (2,5 mg/Kg) de Clz produce una mayor reducción en la conducta de erguimiento 49 % versus la inducida por 0.05 mg/Kg de Hal, 24.5 %. Esta diferencia de 24.5 % alcanza significado estadístico (Fig. 17). La dosis de Hal a 0.5 produce una reducción muy prominente de 83 % en el número de erguimientos versus el 49 % de efecto de la dosis media de Clz 10.0 mg/Kg, efecto de 34 % que también muestra diferencia estadística significativa (Fig. 17). Las dosis altas de Clz y Hal muestran una reducción notable de 83 y 90 % respectivamente que a pesar de ser una diferencia pequeña 7 % alcanza diferencia estadísticamente significativa (Fig. 17).



**Fig. 18** En esta figura se muestra la comparación de la administración de Hal (0.05, 0.5 y 1.0 mg/Kg IP) y Clz (2.5, 10.0 y 40.0 mg/Kg IP) sobre el aumento en el número de erguimientos inducido por MF (12.0 mg/Kg durante 7 días VO). \*\*  $p \leq 0.01$ .

En la figura 18 se muestra la comparación del efecto de Hal versus Clz en la conducta de erguimiento en ratas tratadas con MF a 12.0 mg/Kg, por vía oral durante 7 días. Como se mencionó arriba, la administración de MF aumentó el número de erguimientos en un 76 %. En esta figura se puede observar que Clz a dosis baja (2.5 mg/Kg) produce una reducción de 47.8 % estadísticamente significativa comparada con la reducción observada en el grupo de Hal a 0.05 mg/Kg de 14.8 % lo que arroja una diferencia de 33 % sobre esta conducta. Hal 0.5 mg/Kg reduce en un 80 % y Clz a 10.0 mg/ reduce un 53 % la conducta de erguimiento, la diferencia entre ambos fármacos es de 27 % con significancia estadística. Finalmente Hal a 1 mg/Kg reduce la conducta en 89 % y Clz en 85 %, la diferencia de los efectos es de 4 % (Fig. 18).



**Fig. 19** En esta figura se muestra la comparación de la administración de Hal (0.05, 0.5 y 1.0 mg/Kg IP) y Clz (2.5, 10.0, y 40.0 mg/Kg IP) sobre el aumento en el número de cruces inducido por KA (5.0 mg/Kg durante 7 días VO). \*  $p \leq 0.05$ .

En la figura 19 se observa el efecto comparado de Hal versus Clz en el aumento de la conducta de cruces inducido por KA 5.0 mg/Kg vía oral durante 7 días. Como se mencionó anteriormente la administración de KA produjo un aumento del 80 % en el número de cruces, comparado con el grupo de animales no tratados (Fig. 11). Se puede observar que Hal 0.01mg/Kg reduce la conducta en 26.8 % y Clz en 12.1 %, la diferencia entre los dos fármacos es de 14.7 %. A la dosis siguiente Hal produce una reducción de 75.6 % y Clz 34.1 %, la diferencia es de 41.5 % con significancia estadística (Fig. 19). A la dosis mayor 1 mg/Kg de Hal aumentó el número de cruces respecto a la dosis intermedia 60 % y Clz produce un efecto del 63.4 % respecto al grupo de ratas tratadas con KA (Fig. 19).

## 11. DISCUSIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad devastadora que afecta distintos ámbitos del funcionamiento del individuo, desde la percepción que se tiene de la realidad, hasta las relaciones sociales fragmentadas. De los experimentos realizados en el presente estudio, se puede concluir la participación del sistema dopaminérgico en los estados psicóticos y en la esquizofrenia (Kandel, 2003). Este trabajo, además, muestra la importancia de los modelos animales como reproductor de síntomas de padecimientos mentales en humanos (Saldivar y Campos, 2009). De acuerdo con los resultados obtenidos, se mostró que hubo un aumento de las conductas de erguimiento y número de cruces. Para ambas sustancias, tanto el de MF como KA tuvieron significancia estadística, excepto para las conductas de cruces en el modelo de MF.

Al comparar el efecto de ambas sustancias entre sí (Fig. 11 y 12), observamos que la diferencia en la reducción del número de cruces inducida por Hal comparada con Clz, fue de 14.7, 41.5 y -24.4 %, es decir para este último dato la relación de la reducción de la conducta es negativa, toda vez que Clz reduce la conducta en 63.4 %, mientras que el efecto de Hal produce un incremento respecto a la dosis anterior, media, que alcanza 39 % comparado con el grupo tratado con KA (Figs. 11, 12 y 19). Se puede decir, entonces, que para la conducta de cruces Hal es extraordinariamente eficaz a las dosis baja y media, mientras que a la dosis alta el efecto es menor, mientras que el efecto de Clz es proporcional al incremento de la dosis (Figs. 11 y 12). El efecto de la dosis mayor de Hal sobre la conducta de cruces constituye, aparentemente, un efecto paradójico. Sin embargo, éste efecto conductual se puede explicar de acuerdo con los efectos adversos de Hal, conocidos en general como efectos extrapiramidales, entre los que se pueden observar: inquietud motriz o acatisia. Por esta razón a los primeros antipsicóticos, desde el punto de vista histórico se les llamaba también “neurolépticos”, por su capacidad para inducir: alteraciones del nivel de consciencia, inactividad y a dosis bajas y medias reducción de la actividad motora, disminución de la ansiedad, somnolencia e indiferencia hacia el entorno. Se ha sugerido que este efecto adverso está relacionado con una ocupación de receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>,

del sistema nigro-estriatal, mayor a 78 % (Guzmán, 2015). De esta evidencia se puede concluir que Hal es notablemente más eficaz a la dosis media y baja para bloquear la conducta de cruces, mientras que a la dosis alta pierde eficacia, efecto que no ocurre con Clz.

La diferencia de la reducción de erguimientos inducida por Clz comparada con Hal sobre el número de erguimientos es de 24, 34, y 7 %. Esta evidencia sugiere que Clz es más eficiente en la reducción de la conducta de erguimientos, a diferencia de Hal (Fig. 13 y 14). Aún más, el efecto del Hal sobre la conducta de cruces permite sustentar la idea de que el efecto de Hal no es específico sobre la conducta de erguimientos, efecto asociado con el antagonismo de los receptores D<sub>2</sub> del sistema nigroestriatal, lo que a su vez produce un impedimento de la función motora (Fig. 12). Por otra parte, se ha sugerido que las estereotipias se encuentran principalmente relacionadas con la mediación del receptor D<sub>4</sub> (Helms et al., 2008). De los resultados obtenidos se puede proponer que Hal es más eficaz en conductas relacionadas con la participación del receptor D<sub>2</sub> (cruces), mientras que Clz con el receptor D<sub>4</sub> (Helms et al., 2008).

En la figura 15 se puede apreciar que Clz fue capaz de reducir el número de erguimientos en las ratas tratadas con MF, en todos los grupos, en forma de meseta, 47.8, 53 y 80.8 % respectivamente (Fig. 15) podemos concluir que las dosis baja e intermedia no muestran una tendencia diferente, sólo hasta la dosis más alta, se puede observar una disminución notable por la conducta de erguimiento y por lo tanto una preferencia por el receptor D<sub>4</sub>.

En la figura 16 se muestra el efecto de Hal sobre el aumento en la conducta de erguimientos inducido por MF (Fig. 16). Se puede apreciar que Hal produce un tremendo bloqueo del número de erguimientos para la dosis media y alta (Fig.15). La reducción a la dosis más baja 0.05 mg/Kg no tiene efecto, mientras que a 0.5 y 1.0 mg/Kg, el fármaco casi elimina la conducta 14.8, 80 y 89 % respectivamente (Fig. 16). A pesar de que el fármaco no tiene una afinidad notable por el receptor

D<sub>4</sub> es posible que esta reducción se deba a una abatimiento tanto de los receptores D<sub>4</sub> y D<sub>2</sub>.

En la figura 17 se presenta la comparación de los efectos producidos por la administración de Hal y Clz en la conducta de erguimiento inducido por KA (Fig. 17). Se puede observar que a todas las dosis los dos fármacos producen una reducción en el número de erguimientos. Sin embargo, es notable el patrón de reducción, diferente para Hal y Clz los fármacos actúan de manera diferente, es importante recalcar que esta diferencia afecta a todas las dosis, por lo tanto, los fármacos tienen afinidad diferente por el receptor D<sub>4</sub> no importando la dosis suministrada a los sujetos.

En la figura 18 se muestra el efecto de Hal y Clz en la conducta de erguimiento inducido por la administración de MF (Fig. 18). Se puede observar que las dosis baja e intermedia tienen diferencias estadísticas. Estos fármacos, el Hal y la Clz se comportan de manera distinta y su afinidad por los receptores D<sub>4</sub> es observada estadísticamente. Las dosis altas de ambos compuestos 1 y 40.0 a pesar de tener significancia con respecto el grupo control (Fig 15 y 16), no son estadísticamente significativas entre el Hal y la Clz lo cual significa que a dosis altas no existe una preferencia de los fármacos por los receptores D<sub>4</sub>.

La figura 19 muestra la comparación de la administración de Hal 0.05, 0.5 y 1 mg/Kg de Hal y 2.5, 10.0 y 40.0 mg /Kg de Clz en la conducta de cruces inducido por KA (Fig. 19). Se observa que el efecto de Hal presenta un patrón de U, mientras que Clz presenta un efecto dependiente de la dosis, los valores diferenciales entre ambas sustancias son de 14.7 % para las dosis bajas, 41.5 para las media y 3.4 % para las altas (Fig. 19). Llama la atención que la dosis mayor de Hal produce un incremento en el número de cruces, respecto a la dosis baja. Este incremento se puede explicar cómo consecuencia de un efecto adverso descrito para Hal a dosis altas conocido como acatisia o inquietud motriz (Fig. 19). Con base en estos resultados se puede sugerir que el efecto de Hal, a dosis

medias y altas en el número de cruces no son efectos específicos, sino una consecuencia del llamado “parkinsonismo medicamentoso” e incapacidad motriz relacionado con el bloqueo de receptores D<sub>2</sub> del sistema nigroestriatal (Vásquez-Dextre y Limache-Tueros, 2015) (Fig. 19).

Un hallazgo interesante del presente estudio, es la falta de efecto en el número de cruces en el grupo de animales tratados con MF (datos no mostrados). Esta evidencia sugiere que en el modelo de MF los receptores D<sub>2</sub> se han desactivado como consecuencia del período que comprende de la suspensión del fármaco a la realización de la prueba. Este período es de 3 días de la administración del fármaco y la realización de la prueba. No existe evidencia en la literatura que demuestre diferencias en el curso temporal de activación/desactivación de los receptores dopaminérgicos. La evidencia parece indicar que el receptor D<sub>4</sub> se mantiene activo por períodos más prolongados que el receptor D<sub>2</sub> cuando se induce por MF. Sin embargo, el hecho de que KA mantenga activados los dos tipos de receptores sugiere que la farmacodinamia de ambos fármacos (MF y KA) es diferente, aunque se requiere la realización de más experimentos con el propósito de corroborar dicha hipótesis.

El Hal tiene una relación directa entre el deterioro de la función motora por medio de la vía nigroestriatal afectando principalmente a los receptores dopaminérgicos que se encuentran en esta vía (Morley, Pawlowsk, Kesari, Maina, Pantelyat, y Duda, 2014). Hal como prototipo de los antipsicóticos clásicos, bloquea con gran afinidad al receptor D<sub>2</sub> (Bernardi y Palermo 1981; Kapur, Barsoum, y Seeman, 2000). Debido a que la vía nigroestriatal proyecta desde la sustancia negra del troncoencéfalo a los ganglios basales o estriado, ésta forma parte del sistema extrapiramidal y desempeña un papel clave en el control de los movimientos (Hirjak, Thomann, Kubera, Wolf, Nadine, y Wolf, 2015). En la Esquizofrenia no tratada, esta vía puede estar relativamente preservada. Sin embargo, las sustancias que bloquean los receptores de DA D<sub>2</sub> en esta vía, reproducen trastornos de movimiento como la enfermedad de Parkinson (temblor, rigidez y acinesia/bradicinesia), acatisia y distonía, provocados por la reducción de la

actividad de DA en este nivel. (Tinazzi et al., 2014) Cuando la DA se encuentra aumentada en esta vía, se producen movimientos hiperkinéticos como corea, tics o discinesia. Un ejemplo sería la discinesia tardía inducida por la administración de antipsicóticos típicos, antagonistas del receptor D<sub>2</sub> que bloquean de manera crónica estos receptores (Friedman, 2014).

La prueba de campo abierto es una prueba útil, sencilla, simple y fácil. Su sensibilidad a un sin fin de factores es notable. En este estudio la conducta de erguimiento es un comportamiento exploratorio inducido por la novedad, agentes nocivos como la búsqueda de un posible depredador. La estimulación de ciertas regiones del cerebro, como el hipocampo y regiones de la vía dopaminérgica nigroestriatal induce la conducta de erguimiento, ésta se considera un comportamiento exploratorio evocado por estímulos nuevos o nocivos. El comportamiento exploratorio es un aspecto importante del repertorio conductual del roedor permitiéndole hacer una búsqueda rápida y evitar el riesgo de enfrentarse a un depredador (Alves, Barbosa, y Campana, 2012). Además la conducta de erguimiento ha sido relacionada íntimamente con el receptor D<sub>4</sub>, lo que sugiere que mayores niveles de amfetamina dan como resultado un alto nivel de activación del receptor de D<sub>4</sub> (Starr y Starr, 1986; Vollenweider, Vontobel, Oye, Hell, y Leenders, 2000). En los experimentos realizados, se observó que las conductas de erguimiento son susceptibles de aumentar por la administración repetida de MF así como KA (Figs. 13, 14, 15 y 16).

Las diferencias entre los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub> pueden explicar el efecto diferencial de la conducta de erguimiento y de cruces en el modelo de campo abierto (Fig. 8). Se ha presentado evidencia acerca de que la hiperfunción dopaminérgica subcortical de las proyecciones nigroestriatales induce activación de los receptores D<sub>4</sub> (Vallone, Picetti, y Borrelli, 2000). De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio se puede sustentar la idea de que el aumento de la conducta de erguimiento, está asociada con un mayor número de receptores D<sub>4</sub>, o bien con mayor sensibilidad de éstos (Saldívar y Campos 2009). Se sabe que el receptor D<sub>4</sub> tiene una estructura de siete regiones que abarcan el espesor de la

membrana, inhibe la adenilciclasa a través de una proteína G inhibidora, lo cual favorece el ingreso de iones  $\text{Ca}^+$  y  $\text{K}^+$  a la zona postsináptica lo que a su vez genera una mayor actividad eléctrica en la sinapsis dopaminérgica (Missale, Nassh, Robinson, Jaber, y Caron, 1998) por lo tanto, estas vías pueden estar relacionadas con la mediación de la conducta erguimientos (sintomatología negativa y/o residual de la esquizofrenia) (Figs. 13, 14, 15 y 16). El aumento de la conducta de erguimiento sólo es disminuido eficazmente por Clz fármaco cuya afinidad por el receptor  $\text{D}_4$  es muy alta (4-5 veces más alta que la mostrada por Hal), lo que sugiere que la conducta de erguimiento podría ser un excelente predictor para estudiar sustancias con potencial de afinidad para el receptor  $\text{D}_4$ .

La expresión de receptores  $\text{D}_2$  es mayor en regiones corticales, mesolímbicas y límbicas, con niveles variables en cerebelo y tálamo y cantidades sustancialmente menores en ganglios basales y podría estar asociado con la expresión de la sintomatología positiva de la esquizofrenia. (Obiols y Carulla, 1998) La diferencia de los modelos de KA y MF fueron estadísticamente diferentes debido a la falta de significancia por parte del modelo de MF en la conducta de cruces, esto podría deberse a la sensibilización del receptor que depende del tiempo, probablemente el receptor  $\text{D}_2$  se desactiva con mayor rapidez con respecto al receptor  $\text{D}_4$ , el receptor  $\text{D}_4$ , cuya persistencia en el tiempo está comprobada en el presente trabajo.

Los receptores dopaminérgicos juegan un papel importante en la mediación de los cuadros psicóticos, como se presentó arriba. Por su ubicación y su forma los receptores  $\text{D}_2$  y  $\text{D}_4$  desencadenan diferentes conductas que son medibles en un modelo al parecer específico en la rata. Saldívar y Campos (2009) Marcotte-Pearson y Srivastava (2001), presentaron evidencia que sugiere que este diseño experimental constituye una herramienta viable para el análisis de conductas cuyos síntomas reflejan la sintomatología esquizofrénica (Akihiro et al 2013).

Un resultado interesante sobre la cual no encontramos referencias previas, es la falta de aumento en la conducta de cruces en el grupo de animales tratados con el MF (12.0 mg/Kg) esta evidencia muestra que la activación y la desactivación de

los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub> son diferentes. Es decir la reducción del número de cruces en el grupo tratado con MF sugiere que los receptores D<sub>2</sub> se desactivan más rápidamente que los receptores D<sub>4</sub>, toda vez que el aumento en el número de erguimientos se mantiene (Figs. 17,18 y 19).

El modelo de KA se ha propuesto como uno de los mejores modelos farmacológicos para imitar la psicosis esquizofrénica por medio de la conducta de agitación psicomotriz en voluntarios sanos, ya que la KA puede inducir síntomas tanto positivos como negativos (Abi-Saab, D'Souza, Moghaddam, y Krystal, 1998). También se ha demostrado que la inyección repetida de dosis subanestésicas de la KA induce cambios sutiles en la distribución celular de proteínas sensibles a calcio, que en parte se asemeja a lo descrito en cerebros postmortem de esquizofrénicos humanos (Bernstein, et al., 2003). Por otro parte, los datos mostrados en el presente estudio indican que la administración de KA produce niveles significativamente más altos de conducta de cruces y erguimientos que los observados en el grupo control (Figs. 11, 12, 13 y 14).

En 1997 el equipo de Vollenweider usó KA a dosis subanestésicas y observó el bloqueo del complejo del receptor NMDA, lo que apoya la hipótesis de la deficiencia de la neurotransmisión glutamatérgica en la Esquizofrenia (Vollenweider et al., 1997). Este mismo equipo un par de años más tarde concluyó que la eficacia clínica de los antagonistas de los receptores D<sub>2</sub> en el tratamiento de los síntomas positivos, son inducidos por KA y se deben en parte a una activación de éste receptor y áreas secundarias de los sistemas dopaminérgicos (Vollenweider, Vontobel, Oye, Hell, y Leenders, 2000). La administración de Hal con afinidad probada por el receptor D<sub>2</sub> reduce de manera más prominente la conducta de cruces cuando se compara con el efecto de Clz sobre esta misma conducta (Fig. 12 y 19). En otros estudios el grupo de Hwang (2012) generó un patrón de incremento en la locomoción dependiente de la activación de receptores dopaminérgicos centrales D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub> (Hwang et al. 2012). En estos estudios usaron el modelo de KA para activar éstos receptores lo cual concuerda con lo encontrado en el presente estudio (Figs. 11, 12, 13 y 14).

La administración de KA de manera crónica aumenta el número de conductas de erguimiento y cruces (Figs. 11, 12, 13 y 14). Existe evidencia que demuestra la participación de los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub> en estas conductas (Alves, Barbosa, y Campana, 2012; Becker, y Grecksch, 2004; Chindo, Adzu, Yahaya, y Gamaniel, 2012). En nuestro trabajo, hemos observado diferencias entre la magnitud de las respuestas de Clz vs Hal en cuanto al efecto sobre las conductas de cruces y erguimientos (Figs. 11, 12, 13 y 14). La Clz bloquea en menor grado la conducta de cruces, comparada contra el efecto del Hal (Fig 19) aunque no existe una diferencia estadísticamente significativa a dosis baja pero si a dosis intermedia. Puesto que se ha propuesto que la Clz tiene un afinidad por el receptor D<sub>4</sub> de 4 a 5 veces mayor que el Hal, se puede concluir, que el efecto conductual reduce el número de erguimientos que se encuentra mediado por el bloqueo del receptor D<sub>4</sub>, mientras que el antagonismo D<sub>2</sub> parecería responsable del bloqueo de la conducta de cruces.

En resumen, el uso de KA manifiesta ciertas ventajas sobre otros modelos, que consisten en la capacidad de ésta para generar conductas relacionadas con los síntomas positivos de la Esquizofrenia, posiblemente mediados por el receptor D<sub>2</sub> (la conducta de cruces), así como los síntomas negativos, en la mediación de los cuales participan de manera preferente el receptor D<sub>4</sub> (Fig. 14).

En estudios con animales, la administración de anfetamina y psicoestimulantes están relacionados con alteraciones conductuales de hiperlocomoción y estereotipias (Kendler y Schaffner, 2011). Además, el comportamiento estereotipado inducido por anfetamina puede atenuarse mediante el tratamiento con antipsicóticos (Marcotte, Pearson, y Srivastava 2001). En nuestro trabajo observamos que la administración de MF no incrementa el número de cruces. Este efecto, posiblemente esté asociado con una dosificación menor y un esquema de tratamiento más corto que el usado en otros estudios. Esto sugiere que existe una mayor sensibilidad diferencial entre los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub>, que permite suponer patrones diferentes de activación y desactivación.

La hiperactividad de las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas se ha relacionado con la mediación de los síntomas positivos de la esquizofrenia, un mayor número de receptores podría dar lugar a aumento de la sensibilidad a la DA. Todos los antipsicóticos típicos son antagonistas de los receptores D<sub>2</sub>, y existe una fuerte correlación entre la eficacia clínica (es decir, efecto antipsicótico) y el grado de afinidad de antagonismo al receptor D<sub>2</sub> (Seeman y Kapur, 2000). En la Figura 5 y 6 se muestra un patrón de bloqueo diferencial de la conducta de erguimiento inducida por MF (Figs. 15 y 16). Se observa el bloqueo de Clz sobre la conducta que es significativo para la dosis baja (Fig. 15), mientras que a la dosis media y alta muestra un comportamiento en forma de meseta (Fig. 15). Por otra parte el Hal reduce dramáticamente la conducta de erguimiento (Figs. 15 y 16). Este efecto probablemente este asociado con la mayor afinidad de Clz por el receptor D<sub>4</sub> y con un fuerte impedimento motor del Hal dependiente, principalmente del receptor D<sub>2</sub>.

El MF produce un aumento en la señalización de la DA estriatal mediante la liberación de ésta en la hendidura sináptica, además, a través de la obstrucción del transportador de DA y la activación del receptor D<sub>2</sub> en la neurona postsináptica aumentando la cantidad de DA por esta vía (Wilens et al., 2003). Se puede concluir que el modelo de MF, permite un nuevo campo de estudio relacionado con la ausencia de efecto sobre el receptor D<sub>2</sub>. La mayoría de los modelos insisten en llevar a cabo pruebas de manera transversal, mientras que la Esquizofrenia es un padecimiento crónico. Resulta pues de gran importancia la introducción de criterios longitudinales mediante la realización de pruebas a intervalos regulares de manera crónica, lo que demostraría la forma en que se comportan los receptores en el tiempo, lo que permite una nueva visión sobre esta compleja enfermedad.

## **12. CONCLUSIÓN**

1. La ketamina produce un incremento en la conducta de cruces y erguimiento en el modelo de campo abierto.
2. El metilfenidato produce un incremento en la conducta de erguimiento en el modelo de campo abierto.
3. La clozapina bloquea la conducta de erguimiento con mayor preferencia.
4. El haloperidol bloquea la conducta de cruces con mayor preferencia.
5. La clozapina es menos eficaz para bloquear el número de cruces.
6. El haloperidol genera un impedimento en la función motora.
7. El metilfenidato es ineficaz para producir un aumento en el número de cruces.
8. El presente diseño podría ser útil para el desarrollo de fármacos potencialmente útiles en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

### 13. Referencias

- Abdel-Wahab, B., Metwally, M., El-khawanki, M., y Hashim, A. (2014). Protective effect of captopril against clozapina induced myocarditis in rats: Role of oxidative stress, proinflammatory cytokines and DNA damage. *Chemico-Biological Interactions*. 216(5): 43-52.
- Abi-Saab, W., D'Souza, D., Moghaddam, B., y Krystal, J. (1998). The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatric*. 31(2): 104-109.
- Akihiro, M., Nagai, T., Ibi, D., y Yamada, K. (2013). Animal models of schizophrenia for molecular and pharmacological intervention and potential candidate molecules. *Neurobiology of Disease*. 53: 61-74.
- Alves, R., Barbosa, J., y Campana, M. (2012). High- and Low-Rearing Rats Differ in the Brain Excitability Controlled by the Allosteric Benzodiazepine Site in the GABA<sub>A</sub> Receptor. *Journal of Behavioral and Brain Science*. 2: 315-325.
- American Psychiatric Association. (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Virginia: New school library. 87-123.
- American Psychiatric Association. (1995). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR*. Barcelona: Masson. 279-322.
- Arhem, P., Rydqvist, B.,(1986). The mechanism of action of ketamine on the myelinated nerve membrane. *European Journal Pharmacology*. 126(3): 245-51.
- Bahena, R., Flores, G., y Arias, J. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el sistema nervioso central. *Revista Biomedica*. 11(1): 39-60.
- Bannon, M., Bannon, E., y Bannon, K. (2012). Dopamine. *Encyclopedia of life science*. DOI: 10.1002/9780470015902.a0000279.pub3

- Bailey, K. y Crawley, j. (2009). *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*. 2a Edición. New York: Medical College of Georgia. 77-102.
- Baumeister, A., y Francis, L. (2002). Historical development of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Journal of History Neuroscience*. 11(3): 265-277.
- Becker, A., y Grecksch, G. (2004). Ketamine induced changes in rat behaviour: a possible animal model of schizophrenia. Test of predictive validity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology y Biological Psychiatry*. 28(8):1267-1277.
- Beckera, A., Petersb, B., Schroedera, H., Mann, T., Huether, G., y Greckscha, G. (2003). Ketamine induced changes in rat behaviour: A possible animal model of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology y Biological Psychiatry*. 27(4): 687-700.
- Bernardi, M., Souza, H., y Palermo, J. (1981). Effects of Single and Long-Term Haloperidol Administration on Open Field Behavior of Rats. *Psychopharmacology*. 73(2): 171-175.
- Bernstein, H., Becker, A., Keilhoff, A., Spilker, C., Gorczyca, A., Braunewell, K., y Grecksch, G. (2003). Brain region-specific changes in the expression of calcium sensor proteins after repeated applications of KAamine to rats. *Neuroscience*. 339(2): 95-98.
- Bolstad, I., Andreassen, O., Groote, I., Server, A., Sjaastad, I., Kapur, S., y Jensen, J. (2015). Effects of Hal and aripiprazole on the human mesolimbic motivational system: A pharmacological fMRI study. *European Neuropsychopharmacology*. 25(12): 2252-2261.
- Broawn, A., y Derkits, E. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *The American journal of Psychiatry*. 167 (3): 261-280.

- Brown, E., Corey, S., y Moore, A. (1999). Differences in measures of exploration and fear in MHC-congenic C57BL/6J and B6-H-2K mice. *Behavior Genetics*. 26: 263-271.
- Buckley, P. F. (1997). New dimensions in the pharmacologic treatment of schizophrenia and related psychoses. *Clinical Pharmacology*. 37(5): 363-378.
- Carlson, N. (2006). *Fisiología de la conducta*. 8ª edición. Madrid: Pearson. 124-129
- Chindo, C., Adzu, B., Yahaya, T., y Gamaniel, K. (2012). Ketamine enhanced immobility in forced swim test: A possible animal model for the negative symptoms of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology y Biological Psychiatry*. 38(2): 310-316.
- Chodoff, P., Domino, EF., (1965). Comparative pharmacology of drugs used in neuroleptanalgesia. *Anesthesia and Analgesia*. 44(5): 558-563.
- CIE-10 (1994). *Trastornos mentales y del comportamiento*. Madrid: Panamericana. 70-88.
- Claire, D. (2007). Haloperidol. xPharm: *The Comprehensive Pharmacology Reference*. 1-7.
- Collins, V. (1996). *Anestesiología*. 3ª Edición. México: McGraw-Hill. 743-758.
- Cruz, F., Wermelinger, L., Dos Santos, M., Careyc, R., y Pinheiro, M. (2012). Opposite effects of low versus high dose Hal treatments on spontaneous and apomorphine induced motor behavior: Evidence that at a very low dose Hal acts as an indirect dopamine agonist. *Behavioural Brain Research*. 229(1): 153-159.
- Dale, M., Rary, H., Ritter, J. y More, D. (2003). *Pharmacology*. 5ª edición. Elsevier Science. 498
- Denenberg, V. (1968). Open-Field behavioral in the rat: What does it mean?. *Purdue University*. 852-859.

- Díaz, M. (2013). *Afrontando la esquizofrenia. Guía para pacientes y familiares*. Madrid: Enfoque Editorial S.C. 12.
- Dominic, B. (1996). Psychosis: A History of the Concept. *Comprehensive psychiatry*. 37 (4): 273-291.
- Donnoli, V. (1999). Esquizofrenia: Dimensiones y Psicopatología Clínica. *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*. 8 (1): 5-14.
- Duncan, E., Madonick, S., Parwani, A., Angrist, B., Rajan, R., y Chakravorty, S. (2001). Clinical and sensorimotor gating effects of Ketamine in normals. *Neuropsychopharmacology*. 25(1): 72 - 83.
- Ellenbroek, B. (1990). Animal models with construct validity for schizophrenia. *Behavioural Pharmacology*. 1, 469-490.
- El-Seweidy, M., Abdel Hamid, N., Maleka, M., y Amin, R. (2014). Chronic effects of clozapine administration on insulin resistance in rats: Evidence for adverse metabolic effects. *Pathology Research and Practice*. 210(1): 5-9.
- Ellenbroek, B. (1990). Animal models with construct validity for schizophrenia. . *Behavioural Pharmacology*. 1(6): 469-490.
- Flint, J., y Shiffman, S. (2008.). Animal models of psychiatric disease. *Current Opinion in Genetic y Developmet*. 18(3): 235-240.
- Friedman, J. (2014). Viewpoint: Challenges in our understanding of neuroleptic induced Parkinsonism. *Parkinsonism and Related Disorders*. 20(12): 1325-1328.
- García, A., Recarte, A., Pardo, G., y Molina, P. (2004). Agranulocitosis inducida por medicamentos. *Terapéutica*. 46(1.518): 1677-1684.
- Gargiulo, A., y Landa, A. (2014). Glutamate and modeling of schizophrenia symptoms: Review of our Findings: 1990-2014. *Pharmacological Reports*. 66(3): 343-352.

- Gejman, P., Sanders, A., y Kendler, K. (2011). Genetics of schizophrenia: New findings and challengers. *Genoman human genetics*. 12: 121-144.
- Geyer, M., y Moghaddam, B. (2001). Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. En K. Davis, D. Charney, J. Coyle, y C. Nemeroff, animal models relevant to schizophrenia (pp. 689-701). San Diego, California: American College of Neuropsychopharmacology.
- Gillig, M., y Morrison, A. (2009). Cognitive Behavior Therapy for People with Schizophrenia. *Psychiatry*. 6 (12): 32-39.
- Gómez, C., Saldivar, A., y Rodriguez, A. (2002). Modelos animales para el estudio de la ansiedad: Una aproximación crítica. *Salud Mental*. 25 (1): 14-24.
- Gould, T., Dao, D., y Kovacsics, C. (2009). The Open Field Test. Humana Press, a part of Springer Science Business Media. *Neuromethods*. 42: 1-21.
- Guzmán, F. (2015). Instituto de psicofarmacología. Recuperado el 18 de octubre de 2015 desde: <http://institutodepsicofarmacologia.com/antipsicoticos/mecanismo-de-accion-de-los-antipsicoticos-de-primera-y-segunda-generacion>
- Halevy, Y., y Shuper, A. (2009). Methylphenidate induction of complex visual hallucinations. *Journal of Child Neurology*. 24(8): 1005-1007.
- Helms, C., Gubner, N., Wilhem, C., Mitchell, S. y Grandy, D. (2008). D4 receptor deficiency in mice has limited effects on impulsivity and novelty seeking. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 90(3): 387-393
- Herlyn, S. (2007). Antipsicóticos. Barcelona: Elsevier.
- Hirjak, D., Thomann, P., Kubera, K., Wolf, N., Nadine, F., y Wolf, R. (2015). Motor dysfunction within the schizophrenia-spectrum: A dimensional step towards an underappreciated domain. *Schizophrenia Research*. 169(1), 217-233.

- Hoftman, G., y Lewis, D. (2007). *Schizophrenia. Encyclopedia of life science*. DOI: 10.1002/9780470015902.a0000062.pub3
- Hong, J., Zhen, J., Wilson, F., y Ye, Y. (2006). Differently lasting effects of prenatal and postnatal chronic clozapine/Hal on activity and memory in mouse offspring. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 84(3): 468-478.
- Hui, C., James, T., y Darrell, R. (1999). Pharmacokinetics and Clinical Effectiveness of Methylphenidate. *Clinical Pharmacokinet*. 37(6): 457-470.
- Hwang, R., Tiwari, A., Zai, C., Felsky, D., Remington, E., Wallace, T., Kennedy, J. (2012). Dopamine D4 and D5 receptor gene variant effects on clozapine response in schizophrenia: Replication and exploration. *Progress in Neuro-Psychopharmacology y Biological Psychiatry*. 37(1): 62-75.
- Hwu, H.G., Hong, C. -J., Lee, Y. L., Lee, P. C., y Lee, S. (1998). Dopamine D4 Receptor Gene Polymorphisms and *Society of Biological Psychiatry*. 44(6): 483-487.
- Jähkel, M., Rilke, O., Koch, R., Oehler, J., (2000). Open field locomotion and neurotransmission in mice evaluated by principal component factor analysis-effects of housing condition, individual activity disposition and psychotropic drugs. *Progress neuropsychopharmacol y biological psychiatry*. 24(1): 61-84.
- Jones, Watson, y Fone (2011). Animals models of schizophrenia. *British journal of pharmacology*. 164(4): 1162-1194.
- Kandel, E. (2003). *Principios de neurociencia*. 3ª edición. España: McGraw Hill. 1188-1208.
- Kandel, E. Schwartz, J., Jessel, T., Siegelbaum, S., y Huddpeth, A. (2013). *Principles of Neurscience*. 5a edición. New York: Mc Graw Hill. 1389-1401.
- Kapur, S., y Seeman, P. (2002). NMDA receptor antagonists Ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D-2 and serotonin 5-HT2 receptors

implications for models of schizophrenia. *Molecular psychiatry*. 7(8): 837-844.

Kapur, S., Barsoum, S., y Seeman, P. (2000). Dopamine D2 Receptor Blockade by Hal: 3H-Raclopride Reveals Much Higher Occupancy than EEDQ. *Neuropsychopharmacology*. 3(5): 595-598.

Kendler, K., y Schaffner, K. (2011). The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: An Historical and Philosophical Analysis. *Philosophy, Psychiatry y Psychology* 18(1): 41-63.

Khan, A., Harvey, J., y Sengupta, S. (2013). Continuing clozapine with granulocyte colony-stimulating factor in patients with neutropenia. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 3(5): 266-271.

Kohn, Y., Ebstein, R., Heresco-Levy, U., Shapira, B., Nemanov, L., Gritsenko, I., Lerera, B. (1997). Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects. *European Neuropsychopharmacology*. 7(1): 39-43.

Lesh, T., Niendam, T., Minzenberg, M., y Carter, C. (2011). Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology*. 36(1): 316–338.

Lewis, D. y Gonzalez-Burgos, G. (2008) Neuroplasticity of neocortical circuits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 33(1): 141–165.

López-Munoz, F., y Alamo, C. (2009). The consolidation of neuroleptic therapy: Janssen, the discovery of Hal and its introduction into clinical practice. *Brain Research Bulletin*. 79(2): 130-141.

Marcotte, E., Pearson, D. M., y Srivastava, L. (2001). Animal models of schizophrenia: a critical review. *Journal of Psychiatry y Neuroscience*. 26(1): 395-410.

- Mental Health Initiative. (2010). Recuperado el 23 de marzo de 2017 de: <http://schizophrenia.com/history.htm>
- Missale, C., Nashed, R., Robinson, S., Jaber, M., y Caron, M. (1998). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological review*. 78(1): 189-225.
- Mori, T., Kita, S., y Sawaguchi, T. (2004). Effects of dopamine and serotonin related compounds on methamphetamine induced selfinjurious behavior in mice. *Journal of Pharmacol Science*. 96(6): 459-464.
- Morita, T., Sonoda, R., Nakato, K., Koshiya, K., Wanibuchi, F., y Yamaguchi, T. (2000). Phencyclidine-induced abnormal behaviors in rats as measured by the hole board apparatus. *Psychopharmacology*. 148(3): 281-288.
- Morley, J., Pawlowsk, S., Kesari, A., Maina, I., Pantelyat, A., y Duda, J. (2014). Motor and non-motor features of Parkinson's disease that predict persistent drug-induced Parkinsonism. *Parkinsonism and Related Disorders*. 20(7): 738-742.
- Morton, A., y Stockton, G. (2001). Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. *Primary care companion Journal Clinic Psychiatry*. 2(5): 159-164.
- National Institutes of Health. (2010). Mental Health Medications. U.S. Department of Health and Human Services. Recuperado desde: <https://www.nimh.nih.gov/index.shtml>
- Neurociencia Cultura. (2012). Felicidad y estados felicitarios. Recuperado el 07 de enero de 2017, desde: <https://pacotraver.wordpress.com/2012/04/17/felicidad-y-estados-felicitarios-i/#comments>
- Obiols, J., y Carulla, M. (1998). Bases biológicas de la esquizofrenia: aspectos neuroquímicos y neuroanatomicos. *Psicología Conductual*. 5(1): 5-27.
- Overall, K., (2000). Natural animal models of human psychiatric conditions: assessment of mechanism and validity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 25(5): 727-776.

- Owen, M. (2005). Schizophrenia: Molecular genetics. *Encyclopedia of life science*. DOI: 10.1038/npg.els.0005160
- Pamela, B., Alan, C., y Nachum, D. (2006). Acute and chronic methylphenidate dose–response assessment on three adolescent male rat strains. *Brain Research Bulletin*. 71(1-3): 301-310.
- Peleg-Raibstein, D., y Knuesel, J. F. (2008). Amphetamine sensitization in rats as an animal model of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*. 191(2): 190-201.
- Persson, J. (2010). Wherefore Ketamine? Current Opinion in Anaesthesiology. *Journal Anesthesiology*. 23(4): 450-460.
- Pearlson, G., (2015). Etiologic, Phenomenologic, and Endophenotypic Overlap of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Clinical Psychology*. 11: 251-281.
- Pitsikas, N., Boultadakis, A., y Sakellaridis, N. (2008). Effects of sub-anesthetic doses of Ketamine on rats' spatial and non-spatial recognition memory. *Neuroscience*. 254(2): 454-460.
- Plitmana, E., Nakajima, S., de la Fuente-Sandoval, C., Gerretsen, P., Chakravarty, M., Kobylanskiij, J., Graff-Guerrero, A. (2014). Glutamate mediated excitotoxicity in schizophrenia: A review. *European Neuropsychopharmacology*. 24(10): 1591-1605.
- Pons, A., Undurraga, J., Batalla, A., y Bernardo, M. (2015). Clozapine and agranulocytosis in Spain: Do we have a safer population? A 5-year haematologic follow-up. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 12(5): 37-42.
- Porfirio, M., Giana, G., Giovinazzo, S., y Curatolo, P. (2011). Methylphenidate-induced visual hallucinations. *Neuropediatrics*. 42(1): 30-31.
- Prell, G., Green, J., Charles J. Kaufmann, A., Khandelwal, J., Morrishow, A., Kirch, D., Markku L., y Wyatt, R. (1995). Histamine metabolites in cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia: their relationships to levels of other

aminergic transmitters and ratings of symptoms. *Schizophrenia Research*. 14 (2): 93-104.

Qi, Z., Miller, G., y Voit, E. (2008). Computational Systems analysis of dopamine metabolism. *Public Library of Science*. 3(6): 1-10.

Röpkea, J., Busanelloa, A., Queiroz, C., De Morales, E., Molz, C., Gomes, J., Fachinettoa, R. (2014). Anandamide attenuates Haloperidol induced vacuous chewing movements in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 3(54): 195-199.

Russo, E. (2001). Cognoscenti of Cannabis I: Jacques-Joseph Moreau (1804-1884). *Journal of Cannabis Therapeutics*. 1(1): 85-88.

Sadock, B., Sadock, V., y Ruiz, P. (2015). *Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences / Clinical Psychiatry*. 11ª edición. Philadelphia: Wolters Kluwer. 389-456.

Saiz, J., Vega, C., y Sánchez, P. (2010). Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud*. 21(3): 235-254.

Saldívar, A., y Campos, E. (2009). Differential Effect of Clozapine and Hal on Rats Treated with Methylphenidate in the Open Field Test. *Proceeding Western Pharmacology Society*. 52: 63-66.

Sams-Dodd, F. (1999). Phencyclidine in the social interaction test: an animal model of schizophrenia with face and predictive validity. *Reviews in Neuroscience*. 10(1): 59-90.

Seeman, P., y Kapur, s. (2000). Schizophrenia: more dopamine, more D2 receptors. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*. 97(14): 7673-7675.

Seillier, A., y Giuffrida, A. (2009). Evaluation of NMDA receptor models of schizophrenia: Divergences in the behavioral effects of sub-chronic PCP and MK-801. *Behavioural Brain Research*. 204(2): 410-415.

- Serna, V. (1998). Dolor agudo, analgesia y sedación. *Anales Españoles de Pediatría*. 48(4):541-548.
- Simpson, D., Slater, P., Royston, M., Deakin JF., (1991). Alterations in phencyclidine and sigma binding sites in schizophrenic brains. Effects of disease process and neuroleptic medication. *Schizophrenia Reserch*. 6(1): 8-41.
- Stahl, M. (2010). *Psicofarmacología esencial de Stahl*. 4ª edición. España: Aula medica. 79-129.
- Starr, B., y Starr, S. (1986). Differential effects of dopamine D1 and D2 agonists and antagonists on velocity of movement, rearing and grooming in the mouse. *Neuropharmacology*. 25(5): 455-463.
- Tanaka, S., Young, J., Halberstadt, A., Masten, V., y Geyer, M. (2012). Four factors underlying mouse behavior in an open field. *Behavioural Brain Research*. 233 (1): 55-61.
- Tatem, K., Quinn, J., Phadke, A., Yu, Q., Gordish-Dressman, H., y Nagaraju, K. (2014). Behavioral and Locomotor Measurements Using an Open Field Activity Monitoring System for Skeletal Muscle Diseases. *Journal of Visualized Experimints*. (91): 51785.
- Tinazzi, M., Morgante, F., Martinella, A., Bovi, T., Cannas, A., Solla, P., Barbui, C. (2014). Imaging of the dopamine transporter predicts pattern of disease progression and response to levodopa in patients with schizophrenia and Parkinsonism: A 2-year follow-up multicenter study. *Schizophrenia Research*. 152(2-3): 344-349.
- Trevitt, J., Vallance, C., Harris, A., y Goode, T. (2009). Adenosine antagonists reverse the cataleptic effects of Hal: Implications for the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 92(3): 521-527.

- Trujillo, R., Flores, G., y Arias-Montañol, J. (2000). Dopamina, síntesis, liberación y liberación en el sistema nervioso central. *Revista Biomédica*. 11: 39-60.
- Tueth, M. (1994). Schizophrenia: Emil Krapelin, Adolph Meyer, and Beyond. *The Journal of Emergency Medicine*. 13 (6): 805-810.
- U.S. National library of Medicine. (2017). *Toxnet Toxicology data network*. Recuperado el 07 de enero del 2017, desde: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~YwasBO:4>
- U.S. National library of Medicine. (2017). *Toxnet Toxicology data network*. Recuperado el 07 de enero del 2017, desde: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~wa4g5w:4>
- U.S. National library of Medicine. (2017). *Toxnet Toxicology data network*. Recuperado el 07 de enero del 2017, desde: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~pfumg2:6>
- U.S. National library of Medicine. (2017). *Toxnet Toxicology data network*. Recuperado el 07 de enero del 2017, desde: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>
- vademecum. (2015). *Vademecum*. Recuperado el 25 de agosto de 2015, desde: <http://www.vademecum.es/principios-activos-Hal-N05AD01>
- Vallone, D., Picetti, R., y Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.- 24(1): 125-132.
- Van den Buuse, M., Garner, B., Gogos, A., Kusljic, S., (2005). Importance of animal models in schizophrenia research. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 39(7): 550-557
- van der Staay, F., (2006). Animal models of behavioral dysfunctions: basic concepts and classifications, and an evaluation strategy. *Brain Research Reviews*. 52(1): 131-159.

- Viana, M., Soares, P., y Ribeiro, J. (2008). Activities of the Antipsychotic Drugs haloperidol and resperidone on behavioural effects induced by ketamine in mice. *Scientia Pharmaceutica*. 76(4): 673-687.
- Volkow, N., Fowler, J., Ding, Y., y Gatley, S. (2002). Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *Journal of Attentional Disorders*. 6 suppl 1: S31-S43.
- Vollenweider, F., Leenders, K., Scharfetter, C., Antonini, A., Maguire, P., y Missimer, J. (1997). Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the KAamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and fluorodeoxyglucose (FDG). *European Neuropsychopharmacology*. 7(1): 9-24.
- Vollenweider, F., Vontobel, P., Oye, I., Hell, D., y Leenders, K. (2000). Effects of (S)-Ketamine on striatal dopamine: a raclopride PET study of a model psychosis in humans. *Journal of Psychiatric Research*. 34(1): 35-43.
- Wallace, E. (2008). *History of Psychiatry and Medical Psychology*. Columbia: Springer. 461-483.
- Walsh, R., y Cummin, R., (1976). The open field test: A critical Review. *Psychological bulletin*. 83(3): 482-504.
- Walsh, J., Desbonet, L., Clarke, N., Waddington, L., y Tuathaigh, O. (2012). Disruption of exploratory and habituation behavior in mice with mutaion of DISC1: An Ethologically Based Analysis. *Journal of Neuroscience Research*. 90(7): 1445-1453.
- Weinberger, D., y Harrison, P. (2011). Schizophrenia. En D. Weinberger, y P. Harrison, Schizophrenia (pp. 215-220). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Wilens, T., Pelham, W., Stein, M., Conners, C., Abikoff, H., Atkins, M., y August, G. (2003). ADHD treatment with once- daily OROS methylphenidate: interim 12-month results from a long-term open-label study. *Journal American of Academy Child Adolescents and Psychiatry*. 42(4): 424-433.

**Wolff, K., y Winstock, A. (2006). Ketamine From Medicine to Misuse. *CNS Drugs*. 20(3): 199-218.**

**Zarranz, J. (2011). *Neurofarmacología contemporánea*. Barcelona: Elsevier. 1-27.**