

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL “DR. JUAN N. NAVARRO”



TESIS:

Conductas tipo psicosis inducidas por la administración de fármacos que alteran los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y glutamatérgico en un modelo animal

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA PRESENTA:

Beatriz Paulina Vázquez Jaime

TUTORA:

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

HOJA DE DATOS

Nombre del Alumno autor del trabajo de Tesis:

Beatriz Paulina Vázquez Jaime

Correo electrónico: bpavaz@gmail.com

Nombre del Tutor (a):

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores

Correo electrónico: eulloa@hotmail.com

Institución donde labora: Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro

Nombre de los asesores:

Dra. Silvia L. Cruz

Correo electrónico: cruz_farma@yahoo.com

Institución donde labora: CINVESTAV, Sede Sur

Dra. Teresa Rivera García

Correo electrónico: rivera_aseret@yahoo.com.mx

Institución donde labora: CINVESTAV, Sede Sur

RESUMEN

El consumo de sustancias es un problema de salud, generalmente comienza en la adolescencia. Es clara la relación con otros trastornos psiquiátricos, siendo bidireccional la causalidad. Hay especial interés con síntomas psicóticos por la gravedad y disfunción que generan. Estudiar trastornos psiquiátricos se vuelve difícil. Por esto que se utilizan los modelos animales.

Objetivo: Evaluar conductas tipo psicosis en un modelo animal utilizando fármacos que actúan sobre los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y glutamatérgico, (Metanfetamina MA, Ketamina, Tolueno).

Material y Métodos: Se utilizaron ratas Wistar macho de 6 semanas de edad con peso de 200-220 gr, se aplicó un binge de Metanfetaminas (5mg/kg cada 2 horas en 4 dosis). Se obtuvieron 6 grupos, 14 días posteriores se aplicó Ketamina (1mg o 10mg/kg), exposición a Tolueno (500 u 8000 ppm), aire y solución salina, se evaluaron conductas tipo psicosis (head twich e interacción social). Análisis estadístico: Se utilizaron los programas PASW versión 21 y GraphPad Prism (versión 5.0), pruebas de ANOVA y U de Mann Whitney.

Resultados: La Metanfetamina aumentó significativamente la actividad locomotriz, se observó que produce aumento en el número de HT contrario a lo observado en IS. Tras la aplicación de Ketamina y Tolueno las ratas tratadas con MA, presentaron conductas de HT, significativamente menores, lo mismo observado con disminución en IS, al compararlas con datos de aquellas sólo con Ketamina y Tolueno.

Conclusiones: Las MA funcionan como un modelo animal de psicosis. No existe evidencia de incremento del efecto al combinarlo con Tolueno o Ketamina.

Palabras clave: Metanfetamina, Ketamina, Modelo Animal

ÍNDICE GENERAL

Introducción	5
Marco teórico	6
Planteamiento del problema	15
Justificación	16
Hipótesis	16
Objetivos	17
Material y métodos	17
Resultados	20
Discusión	24
Conclusiones	26
Referencias	27
Anexos	31

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Efectos bioquímicos de Tolueno, Metanfetamina y Ketamina	12
Figura 1. Psicosis inducida por Metanfetamina	13
Figura 2. Psicosis inducida por Ketamina	14
Figura 3. Psicosis inducida por Tolueno	14
Figura 4. Grupos de tratamiento	19
Grafica 1 y 2 muestra el efecto residual de la administración tipo binge de MA sobre las conductas HT e IS.	21
Grafica. 3. Efecto residual de la administración tipo Binge de MA, sobre HT tras la administración aguda de Ketamina	21
Grafica 4 y 5 Efecto Residual de la administración tipo binge de MA tras la administración aguda de Tolueno	22

INTRODUCCIÓN

Esta tesis analiza el efecto del consumo de algunas sustancias de abuso sobre manifestaciones preclínicas de psicosis. Las drogas estudiadas son Metanfetamina (MA), Ketamina y Tolueno. Estas sustancias, aunque tienen un perfil farmacológico particular, tienen en común el producir alucinaciones y actuar sobre los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y glutamatérgico. Las respuestas seleccionadas para este estudio son los movimientos de cabeza (head twitch) característicos de drogas alucinógenas y la interacción social en ratas. Los movimientos de cabeza representan un síntoma positivo de psicosis en modelos animales y están mediados por la activación de receptores 5HT₂. La inhibición de la interacción social representa un síntoma negativo en estos modelos. La tesis inicia con un marco conductual que incluye un panorama epidemiológico sobre el consumo de drogas, además de explicar los efectos que éstas tienen sobre el cerebro humano. Posteriormente se profundiza sobre los efectos clínicos de las tres sustancias mencionadas las cuales en la actualidad tienen gran popularidad entre la población juvenil. Los efectos que producen estas sustancias se han estudiado a nivel preclínico en modelos animales, donde se puede profundizar en los efectos que tienen las sustancias en el cerebro. En la actualidad el consumo de sustancias es un problema de salud pública, teniendo en cuenta que es difícil estudiar sus efectos sobre el cerebro de otra manera, los estudios preclínicos son una herramienta básica para esto.

MARCO TEÓRICO

Consumo de sustancias

El uso de sustancias entre los adolescentes es un problema de salud pública. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) en EUA, muestra que gran parte de los adolescentes (60.2%) ha tenido la oportunidad de consumir drogas ilegales; A los 17 años, la mayoría de los adolescentes ha consumido alcohol, 59 a 71%, 44% ha probado cannabis y 4 a 6% cocaína^{1,2}. En México la última Encuesta Nacional de Adicciones 2011 (ENA 2011) reportó que en la población de 12 a 17 años, el consumo de sustancias ilegales en algún momento de la vida aumentó de 1.3 a 2.9% entre 2002 a 2011³. Con respecto a la prevalencia de consumo reportado en la última Encuesta Nacional en Población Estudiantil 2014 (ENCODE 2014)⁴, el consumo alguna vez en la vida de cualquier sustancia reportado fue de 17.2% en estudiantes de secundaria y bachillerato (18.6% para los hombres y 15.9% para las mujeres). En cuanto al consumo de drogas médicas, (sustancias que se prescriben medicamente como: anfetaminas, tranquilizantes y sedantes), la prevalencia total es 5.1% para hombres y 6.5% para mujeres (siendo éstas fuera de prescripción o por mayor tiempo o cantidad a la indicada por el médico). La prevalencia es mayor en estudiantes de bachillerato comparado con secundarias (crece 2.5%)⁴.

En México las sustancias ilegales que más se consumen entre los adolescentes y adultos jóvenes son el cannabis (12.9% en hombres, 8.4% en mujeres) con un inicio de consumo a los 12 años, seguido de los inhalables (7.9%) con prevalencia alta hacia los 14 años; en tercer lugar se encuentra el consumo de la cocaína en hombres (4.2%) y tranquilizantes en mujeres (4.3%), y en 4º lugar las metanfetaminas 2.4% en hombres y 1.6% en mujeres⁴.

El consumo varía según la sustancia, pero la mayoría de las veces comienza antes de los 15 años, aproximadamente el 50% de los usuarios de alcohol, tabaco e inhalables, comenzaron su uso durante la adolescencia⁴. Además se sabe que el consumo en el adolescente, progresa más rápido y se asocia con altas tasas de consumo de sustancias en la edad adulta esto probablemente relacionado con la manera en que la consumen^{5,6}. Las encuestas en Estados Unidos (CDC 2012)⁷ han encontrado que los adolescentes suelen usarlas en “binge” (consumo excesivo en poco tiempo), sobretudo el alcohol (más de 4 o 5 copas en dos horas,

en hombres y mujeres respectivamente. Lo que se asocia a mayor riesgo de dependencia y problemas psicosociales^{8,9}.

Neurotransmisores y Drogas

Se ha observado que el uso de sustancias ha ido en aumento, y se explica por el efecto que éstas producen. Las drogas alteran la manera en la que las personas piensan, sienten y se comportan al alterar la neurotransmisión cerebral. Los efectos que producen dependen de los neurotransmisores sobre los que actúan (dopamina, serotonina, acetilcolina, glutamato, etc.), y de esta manera se producen diferentes experiencias sensoriales¹⁰.

Los neurotransmisores estimulan o inhiben ciertas áreas cerebrales. Todas las sustancias tienen efectos directos o indirectos sobre dopamina, activando el sistema de recompensa, en el núcleo accumbens, lo que produce euforia y el deseo de repetir las experiencias¹⁰. El efecto de las sustancias sobre el cerebro adolescente es importante, ya que comparado con los adultos se encuentra en un periodo dinámico y de maduración¹¹.

Se ha observado que la mayoría de los adolescentes inician el consumo a partir de una sustancia legal (droga de inicio) y posteriormente combinan sustancias para mejorar o detener los efectos. En la encuesta de adicciones en jóvenes de Inglaterra 2013, 6% de los encuestados reportó haber consumido más de una sustancia en el último mes¹².

En términos generales se ha evidenciado un importante consumo de drogas entre los jóvenes, si a esto agregamos la alta comorbilidad entre el consumo de sustancias y otros trastornos relacionados con la salud mental el problema es aún mayor. La relación es compleja, el consumo de sustancias puede ser el trastorno primario y determinar el desarrollo de otros trastornos, o éste puede utilizarse como automedicación en consecuencia de alguna psicopatología. Algunas veces ambos trastornos se desencadenan de manera independiente en el mismo periodo de tiempo¹³.

Dentro de los trastornos psiquiátricos con los que se relaciona el consumo se encuentran los trastornos de ansiedad, los trastornos del ánimo y los trastornos con sintomatología psicótica. En numerosos estudios se ha demostrado que el uso de sustancias, puede desencadenar o producir síntomas psicóticos. Entre las sustancias que más se han evaluado se encuentran

las Anfetaminas, la Ketamina, Feniciclidina (PCP), Dietilemida de ácido D-lisérgico (LSD), Cannabis¹⁴. Incluso se han generado modelos animales con estas sustancias para estudiar trastornos como la esquizofrenia¹⁵. A continuación se profundizará en algunas sustancias cuyo consumo se relaciona con síntomas psicóticos y los modelos animales que se han realizado con ellas.

Estimulantes

Los estimulantes constituyen un grupo de sustancias de abuso que han comenzado a aumentar dentro de los consumidores. Las Metanfetaminas (MA) en los últimos años se han usado de manera importante como drogas recreativas. A nivel mundial se considera que de 0.3 a 1.3% de la población las consume, principalmente en bares, discotecas y fiestas ya que mantienen altos los niveles de energía y un estado alterado de conciencia.¹⁶ Los consumidores suelen tener abuso de polisustancias¹⁷. Cabe señalar que los adictos a estas sustancias suelen tener un patrón de consumo tipo binge, utilizándolas de 1 a 6 veces por día¹⁸.

Se considera una sustancia de fácil abuso por sus efectos sobre la concentración, el aumento de energía, la euforia que genera y el aumento de la libido. Además suprime el sueño MOR (movimientos oculares rápidos), y produce mayor actividad psicomotriz. Lo que las relaciona con conductas de riesgo¹⁷. Además se ha observado que su uso crónico o en dosis altas puede producir síntomas psicóticos (ideas paranoides, alteraciones sensoriales¹⁹). También se han reportado cambios conductuales en los usuarios como conductas agresivas, violencia y aislamiento social¹⁸.

El efecto que tiene en los adolescentes es diferente al compararlo con los adultos, lo que se explica probablemente por la maduración tanto conductual como cerebral a esta edad, pero aún son pocos los estudios sobre efectos en este grupo de edad²⁰.

Se ha observado que existe sensibilización tras el uso repetido de Metanfetamina, lo que produce cambios neurobiológicos y fisiológicos²¹. Estudios en animales evidencian que el uso crónico de éstas aumenta la liberación de dopamina, bloquea su recaptura e inhibe la monoamino oxidasa, lo que aumenta los niveles de dopamina en el estriado¹⁹. Así mismo se

ha evidenciado que la adolescencia es un periodo de susceptibilidad a las Metanfetaminas, ya que genera alteraciones cognitivas y mayor activación locomotora, comparado con ratas adultas^{11,22}. En cuanto a estudios conductuales la aplicación aguda de monodosis de Metanfetaminas disminuye la interacción social, a los 30 min, no así cuando se evalúan 24hrs o 30 días posteriores a la administración¹⁸.

En modelos animales de Anfetamina se ha evidenciado que estas aumentan los niveles de dopamina en la hendidura sináptica, tras inhibir la recaptura de la misma en la neurona presináptica, y como consecuencia facilitan su liberación en las vesículas. La administración de estas sustancias causa exceso de dopamina en el estriado (síntomas positivos), lo que genera liberación de glutamato en la corteza (síntomas cognitivos), a lo largo del tiempo la gran cantidad de este neurotransmisor produce daño en las neuronas corticales²³.

En relación con el consumo de metanfetamina, los estudios en animales tras la administración de dosis repetidas en pocas horas (binge), que parecen simular el patrón de consumo de jóvenes, han mostrado que la administración aguda de dosis múltiples de este fármaco produce déficits persistentes en la memoria y el aprendizaje, así como disminución en la interacción social²³. De esta manera ahora se sabe que las Metanfetaminas tienen efectos directos sobre los sistemas de dopamina, norepinefrina y serotonina e indirectos sobre acetilcolina. (Tabla 1)

Ketamina

La Ketamina es un analgésico y anestésico con efectos sedantes, amnésicos y alucinatorios. En la actualidad se ha vuelto una droga de abuso entre la población general. No es fácil de conseguir y muchas veces es obtenida de manera ilegal por profesionales que la utilizan (médicos y veterinarios), Sus efectos son similares a los de la PCP, pero con menor duración de los mismos, por lo que se ha empezado a usar como droga recreativa en “raves”²⁴. En una encuesta de población Australiana 40% de los usuarios de sustancias en este contexto reportaron consumirla²⁵.

En la intoxicación aguda tiene efectos simpaticomiméticos al inhibir la recaptura de catecolaminas, por lo que produce aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial.²⁶ Otros efectos incluyen ansiedad, alucinaciones, nistagmus, vómito y alteraciones del estado de alerta. Además se observa aumento del ánimo y efectos sobre las funciones ejecutivas, alteración en atención y memoria²⁷.

Se ha reportado que la Ketamina tiene efecto no competitivo sobre el receptor N-Metil-D-Aspartato, el sistema colinérgico con aumento de colina, y el sistema opioide²⁴. Por su efecto sobre receptores glutamatérgicos, produce excitación anormal en la región cortical que lleva a conductas tipo psicosis (síntomas positivos y negativos: alucinaciones, ideas paranoides, abulia)²⁸.

En los modelos animales la administración de Ketamina produce hiperactividad, disminuye la interacción social y altera la flexibilidad cognitiva. Esta sustancia inhibe a las interneuronas GABAérgicas en la corteza prefrontal, aumenta la actividad neuronal y la cantidad de glutamato en ésta región. Además aumenta los niveles de dopamina en la corteza prefrontal, por afinidad con los receptores (Agonista parcial D2)¹⁴.

Inhalables

Los Inhalables son otras de las sustancias que han ido en aumento en cuanto a su consumo. El consumo de tolueno, presenta alta prevalencia en la población mundial, con frecuencias reportadas de 2 a 12.7%^{29,30}. En México el consumo de éstas sustancias comenzó a observarse como un problema de salud en 1978, pero el consumo entonces se remontaba al 1% de las personas encuestadas³¹.

Es un disolvente volátil que cuando se inhala, se absorbe y traspasa fácilmente la barrera hematoencefálica, acumulándose en el tejido cerebral^{29,30}.

En la intoxicación aguda, el Tolueno produce euforia y desinhibición^{29,32} lo que puede explicar el aumento del consumo entre los adolescentes. Sin embargo las consecuencias del consumo pueden ir desde náusea y vómito, hasta alteraciones del ritmo cardíaco, depresión respiratoria y muerte súbita por arritmias³³.

Además produce alteraciones cognitivas que llevan a los usuarios a conductas de riesgo, caracterizadas por impulsividad³⁴. Actualmente su consumo se considera un problema de salud pública^{4,30}.

En diferentes investigaciones se ha sugerido que existe relación entre el consumo de Tolueno y el desarrollo de síntomas psicóticos en forma aguda^{35,36,37,38,39}. Incluso se ha postulado que el consumo crónico de tolueno constituye un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos psicóticos^{40,41,42,43}.

Los síntomas que se han observado son abulia, inestabilidad emocional, ideas delirantes, alucinaciones, desinhibición y alteraciones cognitivas (memoria). Estudios en animales han demostrado que la exposición a Tolueno en ratas adolescentes lleva a disminución del peso del cerebro, alteraciones cognitivas y déficits sociales⁴⁴.

El Tolueno, inhibe el receptor de glutamato NMDA, además de que tiene efecto sobre los receptores nicotínicos acetilcolina^{32,34}.

Aunque no existe un modelo establecido de psicosis inducida por solventes, se ha estudiado el efecto de la administración aguda y crónica de Tolueno y otros fármacos que actúan sobre el sistema glutamatérgico y se han observado diversas conductas tipo psicosis en el modelo de retracción de la cabeza y el que examina la interacción social⁴⁵.

Se ha observado que el Tolueno induce una respuesta bifásica de actividad locomotora, caracterizada por hiperactividad, seguida de una depresión progresiva. El aumento en la actividad locomotriz se acompaña de estereotipias, asociadas a estimulación de los circuitos dopaminérgicos. Recientemente Rivera-García y col. observaron que la exposición al tolueno (5000-8000 ppm) produce signos de síndrome serotoninérgico (head-twitch y forepaw treading)⁴⁵.

En un estudio realizado por Rivera-García y colaboradores (2015),⁴⁵ se evidenció que diferentes concentraciones de Tolueno producen efectos sobre los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y glutamatérgico, y que una inyección de Tolueno produce aumento transitorio de glutamato en el hipocampo de los roedores. Además encontraron que las conductas tipo psicosis como la disminución en la interacción social son similares a dosis de otros antagonistas NMDA⁴⁵.

El Tolueno, las Metanfetaminas y la Ketamina actúan sobre diferentes sistemas de neurotransmisión, sus efectos sobre los sistemas dopaminérgico (DA); serotoninérgico (5HT) y glutamatérgico (Glu) se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Efectos bioquímicos de Tolueno, Metanfetamina y Ketamina

Sustancia	Dopaminérgico	Serotoninérgico	Glutamatérgico
Tolueno	Disminución de la actividad de neuronas DA en núcleo accumbens y el área tegmental ventral (ATV) ^{20,44} .	Aumento en el contenido tisular de serotonina (5-HT) en el tallo cerebral ²¹ y el cuerpo estriado ^{22,44,46} .	Incremento en los niveles extracelulares de glutamato en el hipocampo, de manera dependiente de la dosis. ^{23,45} Inhibe los receptores NMDA en la corteza prefrontal ³⁴ .
	Aumento en el contenido tisular de DA en el Núcleo accumbens (NAcc) y el caudado ⁴² .	Incremento en los niveles de 5-HT en la corteza frontal, el tallo cerebral, el estriado y el hipocampo de manera dependiente de la concentración ⁴³ .	
Metaanfetaminas	Bloquea la recaptura de dopamina y facilitación de su liberación en las vesículas del área tegmental ventral (VTA) aumento de la liberación en el núcleo accumbens la corteza prefrontal (vía mesolímbica y mesocortical) Activación los receptores D1 en la corteza prefrontal a dosis bajas ^{23,27} .	Facilitación la liberación de serotonina. Causa regulación a la alta de los receptores 5HT2A ²³ .	Regulación ala baja de los receptores mGlu2. ²³ Aumento en los niveles de glutamato en el estriado y la corteza prefrontal (postsináptico) ¹¹ . Aumento en los niveles de glutamato en la región tegmental ventral (VTA), después de 3 días de abstinencia y en el núcleo accumbens tras 2 días de abstinencia ²³ .
Ketamina	Produce regulación a la alta en los niveles de dopamina en los circuitos que van de la corteza frontal al sistema límbico.		Liberación de glutamato por hipofunción de los receptores NMDA, disminuye la actividad de las interneuronas GABAérgicas ²⁴ .

Sustancia	Dopaminérgico	Serotoninérgico	Glutamatérgico
	Aumento de receptores D1 y D2. Inhibe la captura de dopamina en el núcleo accumbens ²⁴ .		

Mecanismos propuestos para el desarrollo de síntomas psicóticos

Fig 1. Psicosis inducida por Metanfetamina

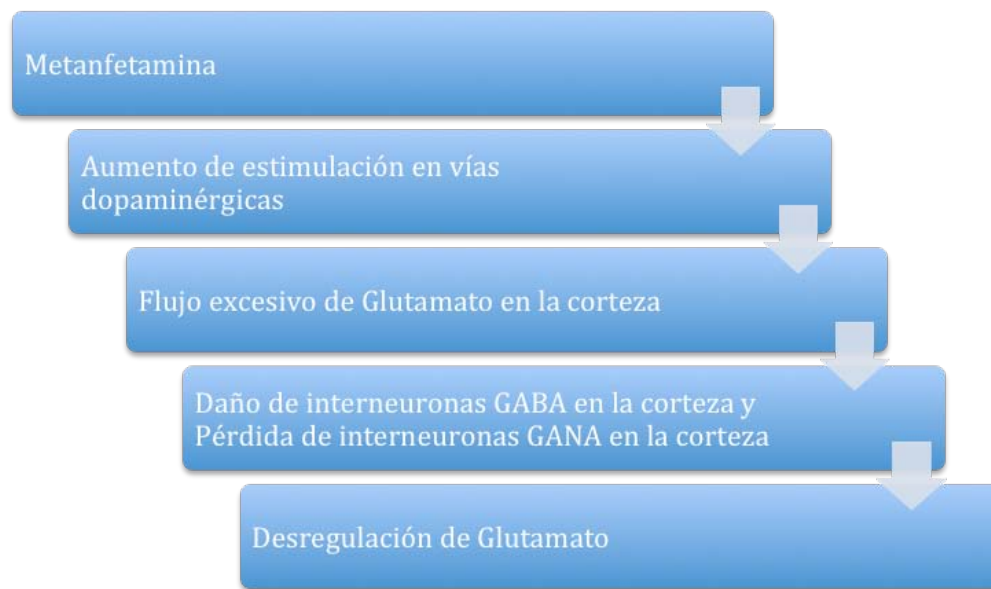


Fig 2. Psicosis inducida por Ketamina

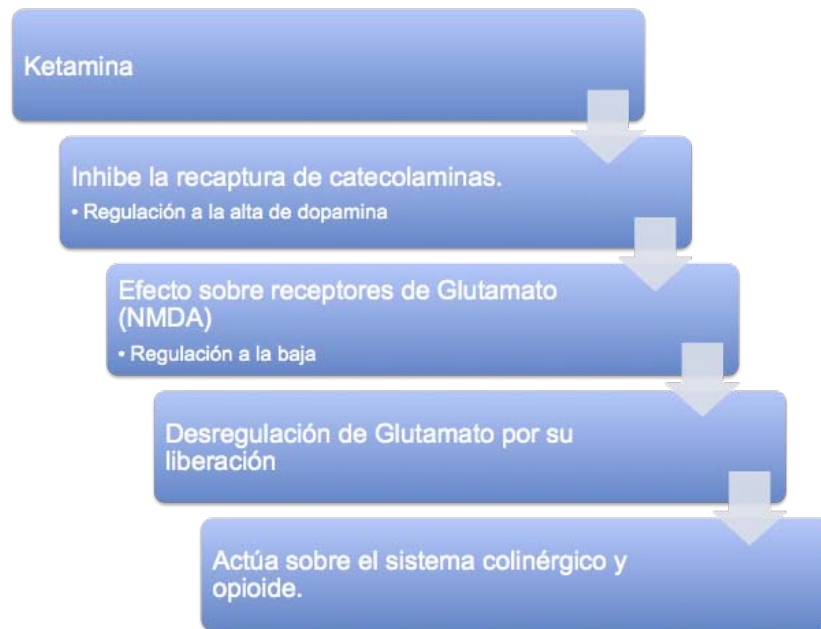
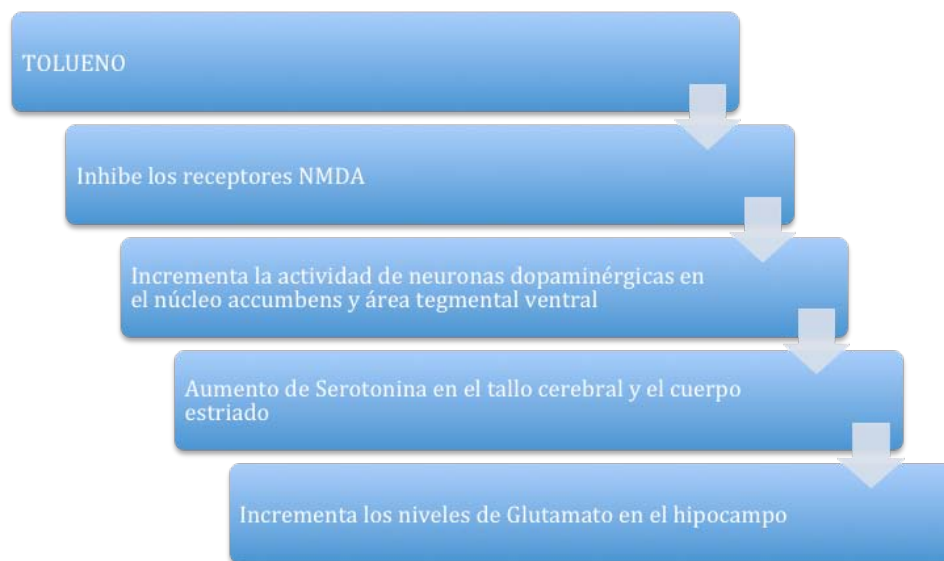


Fig 3. Psicosis inducida por Tolueno



Modelos Animales

En los modelos animales las conductas que se evalúan dependen del trastorno que se estudie, en los modelos de psicosis actualmente se buscan conductas que puedan simular síntomas positivos, negativos y cognitivos. En el presente estudio se profundizará sobre las siguientes conductas: Head Twich (Retracción de la cabeza) como un síntoma positivo e interacción social como un síntoma negativo¹⁴.

Head Twich

La respuesta de retracción de la cabeza o Head Twich Response (HTR) es un movimiento de cabeza de rotación paroxística rítmica indicador de la activación de los receptores 5HT_{2A} y funciona como un modelo de alucinaciones. El HTR se observó por primera vez en ratones tras la administración del precursor 5-Hidroxitriptofano (5-HT) y posteriormente se describió por Keller y Umbreit en 1956 tras la administración de alucinógenos como Dietilamida ácido D-lisérgico (LSD) y 2-5 dimetoxi-4-iodoanfetamina (DOI). Se ha observado que la administración de antipsicóticos previene el desarrollo de esta conducta y que ratones que carecen de estos receptores no muestran HTR cuando se administra DOI⁴⁸.

Interacción social

La disminución en la interacción social se considera un signo característico de psicosis. Las conductas sociales se refieren a comportamientos en los que dos o más individuos interactúan. Los roedores son animales muy sociables, cuando se colocan en un territorio desconocido, suelen interactuar con sus compañeros a través de conductas de agresión o de juego. En un inicio las pruebas de interacción social se realizaron como modelos animales de ansiedad, sin embargo pueden proporcionar información adecuada para evaluar la motivación social, que tiene relevancia sobre los pacientes con esquizofrenia⁴⁹. Se ha observado que la administración de Ketamina a 10mg/kg, disminuye la interacción social en un modelo animal⁵⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es difícil estudiar los efectos de las sustancias a nivel clínico, por lo tanto se utilizan los modelos animales para conocer más acerca de los efectos de las sustancias consumidas por la población. A nivel preclínico no se han determinado los efectos de la administración aguda

de dosis repetidas de Metanfetaminas, en combinación con otros que alteren el sistema glutamatérgico en los modelos animales que evalúan conductas tipo psicosis como HT e interacción social, considerados de utilidad en la evaluación de alucinaciones y síntomas negativos.

¿Diferentes sustancias que actúan en los sistemas glutamatérgico, serotoninérgico y dopaminérgico en combinación, incrementarán el efecto en conductas tipo psicosis?

JUSTIFICACIÓN

El consumo de sustancias entre los adolescentes es un problema de salud pública. Éstos tienen mayor riesgo de generar dependencia, además de que su consumo excesivo (binge) los lleva a conductas riesgosas^{4,8,9}. La relación entre el consumo de sustancias y trastornos psiquiátricos es importante. Una de las consecuencias son los síntomas psicóticos que pueden generar o desencadenar algunas sustancias. Estudios clínicos han mostrado la relación entre el consumo de Metanfetamina, Inhalables o Ketamina y el desarrollo de síntomas psicóticos.¹⁴ Se ha propuesto que puede deberse a que el consumo de estas sustancias produce cambios tipo sensibilización glutamatérgicos.^{11,23,24,34}

El presente proyecto contribuirá al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos, en particular, las alteraciones en los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y glutamatérgico de los usuarios de Metanfetaminas, Tolueno y Ketamina, por medio de la evaluación de conductas que representan síntomas psicóticos y la posible interacción entre ellos.

HIPÓTESIS

1. La aplicación aguda de un fármaco que afecta los sistemas DA, 5HT, Glu en ratas previamente expuestas a otro fármaco con acción en estos sistemas incrementará el efecto en conductas tipo psicosis.

2. La aplicación aguda de Tolueno o Ketamina en ratas con exposición previa a MA incrementará la conducta de HTR y disminuirá la interacción social.

OBJETIVOS

General

El objetivo del presente estudio es examinar los cambios conductuales en un modelo animal determinados por metanfetamina y en combinación con tolueno y ketamina.

Específicos

1. Examinar el efecto residual de la administración tipo binge de MA sobre las conductas de HT e IS.
2. Examinar el efecto residual de la administración tipo Binge de MA sobre el HT e IS provocada por administración aguda de ketamina.
3. Examinar el efecto residual de la administración tipo Binge de MA sobre el HT e IS provocada por administración aguda de tolueno.

MATERIAL Y MÉTODO

Animales

Se utilizaron ratas Wistar macho de 6 semanas de edad con un peso aproximado de 200-220 gr. Los animales se agruparon en cajas estándar dentro de un cuarto con condiciones ambientales controladas a una temperatura de 22-24 °C y en un ciclo invertido luz/oscuridad de 12 horas, teniendo libre acceso a agua y alimento.

Fármacos

Metanfetaminas: Se administró D-metanfetamina por vía intraperitoneal en un volumen de 0.2 ml/100 gr. Disuelta en solución salina (0.9%), se aplicaron 4 dosis de 5mg/kg cada dos horas. Se evaluó la conducta post administración. Para los controles se les administró solución salina por la misma vía.

Exposición a tolueno: Los roedores (n=16) se expusieron a tolueno durante 30 minutos en cámaras a 500 (n=8) y 8000 (n=8) ppm.

Ketamina: Se administró ketamina en solución de 1mg/ml. Disuelta en solución salina (0.9%). El protocolo de exposición aguda (1mg/kg y 10mg/kg) en una dosis. Se les dio un tiempo de latencia de 15 minutos para la observación conductual.

Evaluaciones Conductuales:

Head Twitch Response (HT)

Para evaluar la activación de los receptores 5-HT_{2A}, se cuantificó el número de veces que se presentó el HTR durante los primeros 15 min de exposición a Tolueno dentro de las cámaras. Todas las sesiones experimentales se videograbaron para su análisis posterior. Para evaluar los cambios inducidos por la exposición crónica en esta respuesta se videograbaron las sesiones. La conducta se evaluó durante la exposición al Tolueno, aire o tras la administración de Ketamina.

Interacción social (IS)

La disminución en la interacción social se considera un signo característico de una condición de psicosis. Los animales se aislaron en cajas individuales durante 2 días consecutivos. Al tercer día se realizó la prueba que consistió en colocar una pareja de animales dentro de una arena de interacción con un diámetro de 60 cm. Cada pareja se formó aleatoriamente aunque se tomó en cuenta que presentaran un peso similar para controlar rasgos de dominancia. La prueba se realizó inmediatamente después de la exposición a Tolueno (500-8000 ppm/ 30 min) o aire, y tras la administración de Ketamina. Una vez dentro de la arena de interacción por 10 min se registró el tiempo acumulado de conductas activas de interacción como: olfatear, acicalar, perseguir y montar al compañero³³.

Procedimiento

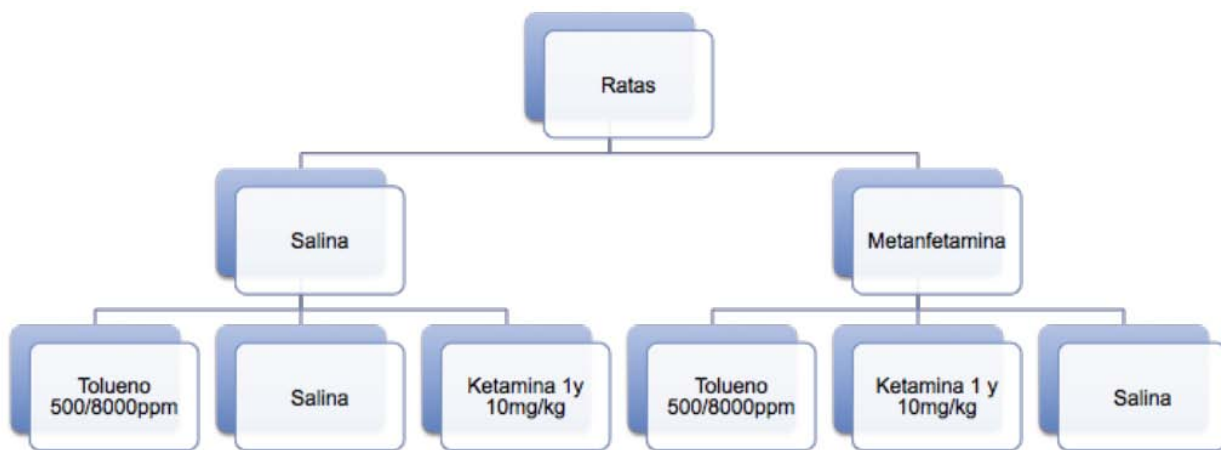
Este proyecto es derivado de un proyecto realizado en el laboratorio de Neurobiología de las adicciones del CINVESTAV sede Sur a cargo de la Dra. Silvia Cruz y en colaboración con la Dra. Rosa Elena Ulloa cuyo número de registro en la División de Investigación del Hospital psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro es el II3/01/0816, el proyecto de esta tesis se especifica como proyecto de tesis DERIVADO con el título Conductas tipo psicosis inducidas por la

administración de fármacos que alteran los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y glutamatérgico en un modelo animal. Con número de registro II3/01/0816/Ta. (Anexo 1 y 2)

Se administró en una primera sesión Binge de Metanfetamina, (4 dosis 5mg/kG cada 2 horas): Durante los 14 días posteriores al Binge se aplicó aleatoriamente ketamina (1mg/kg o 10mg/kg), exposición a tolueno (500ppm, 8000 ppm) o exposición a aire.

Las ratas se dividirán en grupos para recibir Tolueno, Aire o Ketamina de acuerdo al siguiente esquema:

Fig 4. Grupos de tratamiento



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron utilizando los programas PASW versión 21 y GraphPad Prism (versión 5.0). En todos los casos se expresó el valor de la media \pm EE.

Se utilizó ANOVA de Kruskal Wallis para comparar a los grupos y U de Mann Whitney para comparar dos grupos en específico. La significancia se estableció con un valor de $p \leq 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos experimentales se realizaron de acuerdo con los principios generales del cuidado de los animales de laboratorio y la Norma Oficial Mexicana NOM-061-ZOO-1999 para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.⁵¹ Se realizó curso de Certificado de curso de capacitación de NIH. (Anexo 3). Se firmó una carta compromiso para el manejo ético derivado de los datos derivados del proyecto. (Anexo 4)

RESULTADOS

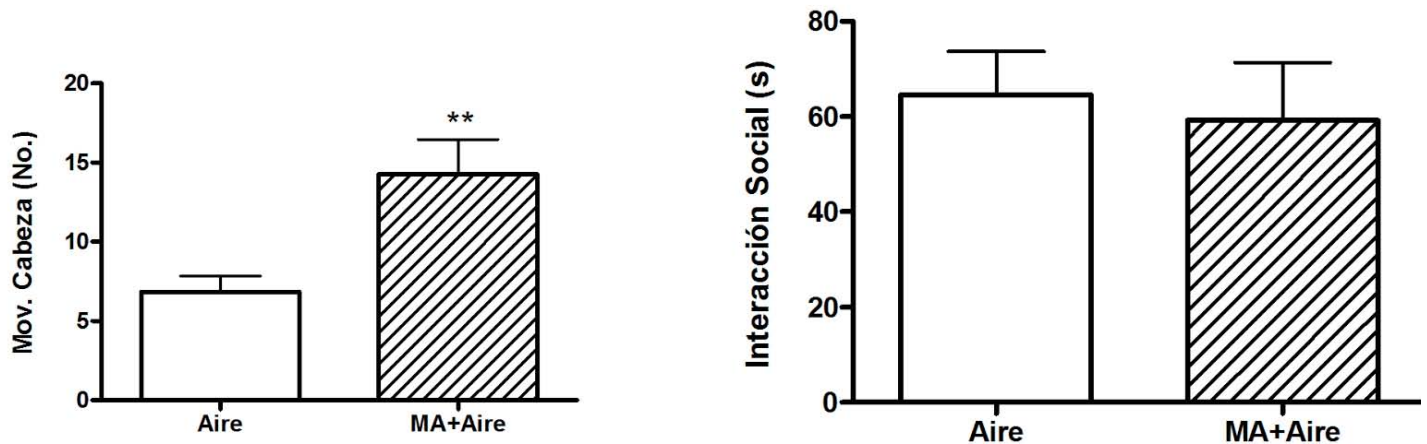
Efecto conductual de metanfetamina

Una dosis de 5 mg/kg, i.p de MA aumentó significativamente la actividad locomotriz de las ratas de manera casi inmediata desde los primeros 10 minutos posteriores a su administración. Un binge de Metanfetamina (4 dosis de 5 mg/kg, i.p., cada 2 horas) mantuvo elevada la actividad locomotriz de las ratas durante todo el periodo de observación. Adicionalmente, a partir de la segunda dosis, se pudo observar conducta de búsqueda y retropulsión (caminar hacia atrás) con mayor aumento de la actividad de las mismas.

Después del binge de MA, se dejó descansar a las ratas 14 días en el bioterio bajo condiciones de luz invertida y acceso a comida y agua a libre demanda. Una vez concluido este tiempo, se analizó el efecto residual del binge de MA sobre los movimientos de cabeza y la inhibición de la interacción social sin ningún tratamiento farmacológico agudo adicional o después de la administración aguda de Ketamina o la exposición a Tolueno.

Objetivo 1. Examinar el efecto residual de la administración tipo binge de MA sobre las conductas de HT e IS

Grafica 1 y 2 muestra el efecto residual de la administración aguda tipo binge de MA sobre las conductas HT e IS.



Se encontró que la aplicación de metanfetamina en binge produce cambios significativos en el número de Head Twitch comparado con los controles, contrario a lo observado en la interacción social, donde se observó disminución de la interacción social, sin embargo esta no fue significativa, comparado con los controles.

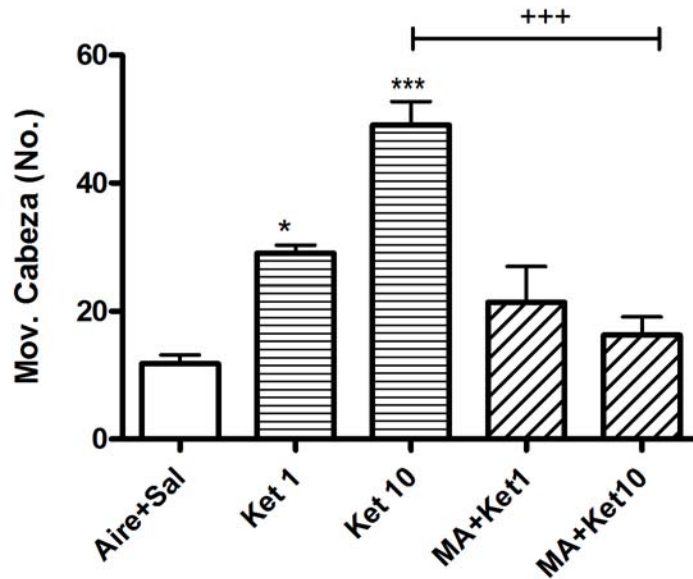
Objetivo 2. Examinar el efecto residual de la administración tipo Binge de MA sobre el HT e IS provocada por administración aguda de Ketamina.

La administración de Ketamina aumenta significativamente el número de Head Twitch de manera dependiente de la dosis al compararlas con el control. En las ratas tratadas previamente con Metanfetamina, las conductas de HT se presentaron aunque estas no fueron significativas al compararlas con el control. Sin embargo al compararlas con aquellas ratas sin tratamiento previo de MA, la disminución de los movimiento de cabeza fue evidente. (Grafica

3)

No se encontraron efectos en la interacción social.

Grafica. 3. Efecto residual de la administración tipo Binge de MA, sobre HT tras la administración aguda de Ketamina



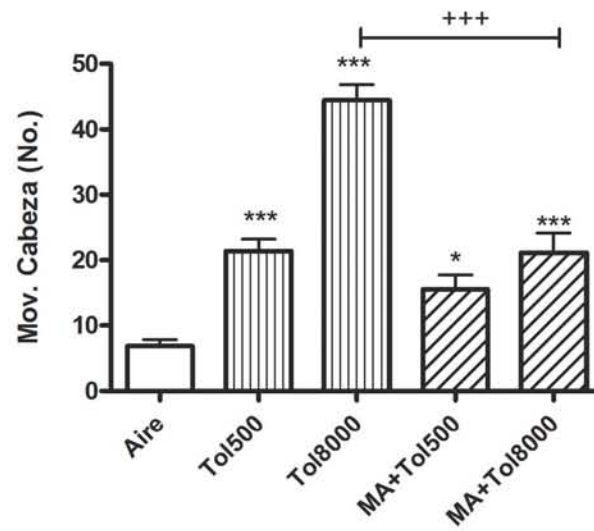
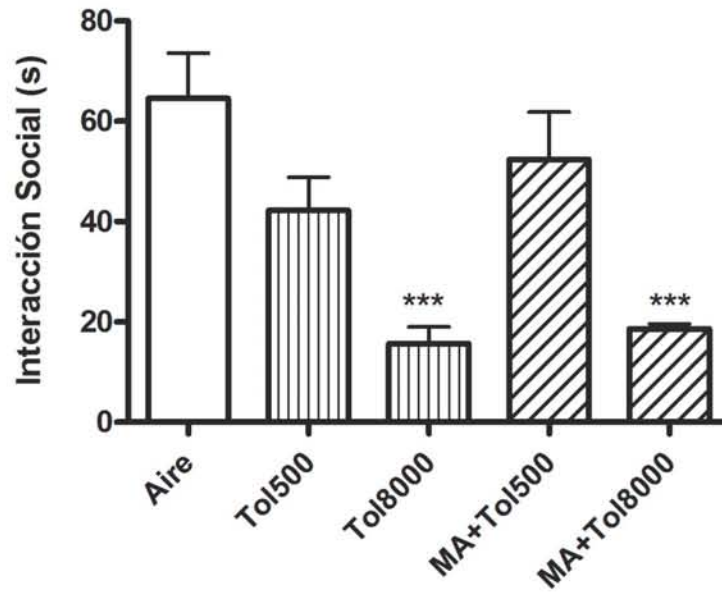
Objetivo 3. Examinar el efecto residual de la administración tipo Binge de MA sobre el HT e IS provocada por administración aguda de Tolueno.

La administración previa del binge de MA disminuye el HT producido por Tolueno a dosis altas de Tolueno.

La administración previa del binge de MA no tiene efecto sobre el decremento de la IS producido por el Tolueno.

Los resultados se muestran en la Grafica 4 y 5.

Grafica 4 y 5. Efecto Residual de la administración tipo binge de MA tras la administración aguda de Tolueno



DISCUSIÓN

Los objetivos de este estudio fueron examinar los cambios conductuales en un modelo animal determinados por la administración tipo binge de Metanfetamina sola y en combinación con Tolueno y Ketamina. A continuación se discutirán los resultados de acuerdo a cada uno de los objetivos

Objetivo 1. Examinar el efecto residual de la administración tipo binge de MA sobre las conductas de HT e IS

Se observaron cambios en la conducta del animal, en particular un incremento en la actividad, como se ha descrito en estudios previos¹⁴. La actividad se incrementa inmediatamente después de la administración y va en aumento posterior a dosis continuas de la misma. En humanos se conocen conductas paranoides y ansiedad intensa en consumidores de Metanfetaminas, Clemmens en 2004 relaciona las conductas observadas en su estudio en ratas con conductas de este tipo, en este trabajo, se evidencia claramente el aumento de ansiedad en las ratas. En un estudio previo con tolueno y anfetamina se observaron conductas similares de giro y búsqueda en ratas⁵².

Además se observó que la aplicación tipo Binge produce incremento en la conducta de HT, lo que confirma este método como un modelo de alucinaciones a través de la manipulación de los receptores serotoninérgicos. Específicamente, se ha mencionado regulación a la alta de los receptores 5HT2A después de la administración de 4 inyecciones de este fármaco en un lapso de 8 horas. Y regulación a la baja de los receptores mGlu2, los efectos pueden estar mediados por la depleción de receptores que causa la neurotoxicidad^{23,53}.

No se encontraron efectos sobre la interacción social. Estudios previos en ratas tampoco mostraron cambios en la interacción social 24 hrs después de una administración única, ni 30 días después tras la administración de dosis repetidas²¹, aunque un estudio en ratones mostró decremento en IS en 4 a 6 semanas después de la administración en binge^{18,23,51}. A nivel clínico se ha descrito aislamiento social en usuarios crónicos¹⁸.

La administración de MA a dosis masivas ha demostrado producir daños en las terminales de dopamina y serotonina, lo que produce conductas tipo psicosis en los usuarios de estas sustancias. Se menciona específicamente up regulation de los receptores 5HT2A y down regulation de los receptores mGlu2.

Objetivo 2. Examinar el efecto residual de la administración tipo Binge de MA sobre el HT e IS provocada por administración aguda de Ketamina

Se observó que la Ketamina no produjo ningún cambio en el efecto de la administración tipo binge de Metanfetamina. Esto puede deberse a diferencias de perfil de receptores y mecanismos de acción, o estar relacionado con la neurotoxicidad producida por la MA la cual se ha evidenciado en estudios previos²³.

Objetivo 3. Examinar el efecto residual de la administración tipo Binge de MA sobre el HT e IS provocada por administración aguda de tolueno

Los resultados mostraron que la administración tipo binge de MA seguida de la administración de dosis altas de Tolueno disminuye la conducta HT en comparación con la administración de Tolueno solo. Esto confirma lo reportado en estudios donde se administró el fármaco 2-5 dimetoxi-4-iodoanfetamina (DOI), cuyo perfil de receptores es similar al del Tolueno. No se observaron cambios en la interacción social en comparación con la administración de Tolueno solo. Estos efectos se han visto relacionados con incremento en los receptores 5HT2A y a la hiperactividad glutamatérgica en la corteza prefrontal medial, que se ha propuesto como parte de la fisiopatología de la psicosis²³.

Si bien el presente trabajo es uno de los primeros estudios que intenta observar las conductas producidas en un modelo de psicosis producido por fármacos conocidos, en particular tomando en cuenta que se buscó determinar los efectos de la administración de dos fármacos, tratando de simular condiciones de la práctica clínica, donde la mayor parte de los pacientes son poliusuarios de sustancias.

Futuros estudios podrán determinar el efecto de la administración conjunta de estas sustancias en modelos que evalúen la cognición, dado que sus alteraciones son un componente importante de la psicosis inducida por sustancias.

CONCLUSIONES

El binge de Metanfetaminas es un modelo adecuado para explorar conductas tipo psicosis, en específico HT. No existe evidencia de incremento del efecto al combinarlo con Tolueno o Ketamina, ambos antagonistas NMDA. Este trabajo contribuye al conocimiento sobre los neurotransmisores involucrados en la fisiopatología de la psicosis.

REFERENCIAS

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: mental Health Findings, NSDUH Series H-47. Rockville: Md: Substance abuse and mental health; 2013.
2. Burstein M. Use and Abuse of Alcohol and Illicit Drugs in US Adolescents: Results of the National Comorbidity Survey–Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Apr 1;69(4):390.
3. Medina-Mora María Elena, Villatoro-Velázquez JA, Fleiz-Bautista C., Tellez-Rojo, Mendoza-Alvarado LR, Romero Martínez, et al. Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Drogas Ilícitas. 2012.
4. Medina Mora Maria Elena V-VJ, Oliva Robles N FI, Bustos Gamiño MSA, Martín del Campo Sánchez R NAR. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas en Estudiantes 2014:Reporte de Drogas. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñoz; Comisión Nacional contra las Adicciones; 2015.
5. Ramos MM, Sebastian RA, Murphy M, Oreskovich K, Condon TP. Adolescent substance use: Assessing the knowledge, attitudes, and practices of a school-based health center workforce. *Subst Abuse*. 2017 Feb 8;1–7.
6. Anker JJ, Baron TR, Zlebnik NE, Carroll ME. Escalation of methamphetamine self-administration in adolescent and adult rats. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Jul;124(1-2):149–53.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: binge drinking prevalence, frequency, and intensity among adults. Vol. 61. United States: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 2012. 14-19 p.
8. Zapolski TCB, Baldwin P, Banks DE, Stump TE. Does a Crossover Age Effect Exist for African American and Hispanic Binge Drinkers? Findings from the 2010 to 2013 National Study on Drug Use and Health. *Alcohol Clin Exp Res [Internet]*. 2017 Apr 19 [cited 2017 May 1]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/acer.13380>
9. Hasselgård-Rowe J, Broers B, Haller DM. Protocol for a systematic review of the factors associated with binge drinking among adolescents and young adults. *Syst Rev [Internet]*. 2017 Dec [cited 2017 May 1];6(1). Available from: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-017-0461-3>
10. Sherman Carl. Impact of Drugs on Neurotransmission. *NIDA*. 2007 Oct;21(4).
11. Buck JM, Morris AS, Weber SJ, Raber J, Siegel JA. Effects of adolescent methamphetamine and nicotine exposure on behavioral performance and MAP-2 immunoreactivity in the nucleus accumbens of adolescent mice. *Behav Brain Res*. 2017 Apr;323:78–85.
12. Hawkins V. Smoking, drinking and drug use among young people in England in 2011. London, England: London: Health and Social Care Information Centre; 2012.
13. Stern TA, Massachusetts General Hospital. Massachusetts General Hospital comprehensive clinical psychiatry [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 11]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20090325519>
14. Ham S, Kim TK, Chung S, Im H-I. Drug Abuse and Psychosis: New Insights into Drug-induced Psychosis. *Exp Neurobiol*. 2017;26(1):11.
15. Jones C, Watson D, Fone K. Animal models of schizophrenia: Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol*. 2011 Oct;164(4):1162–94.

16. Koesters SC, Rogers PD, Rajasingham CR. MDMA ('ecstasy') and other "club drugs". The new epidemic. *Pediatr Clin North Am.* 2002 Apr;49(2):415–33.
17. Mahoney JJ, Hawkins RY, De La Garza R, Kalechstein AD, Newton TF. Relationship between gender and psychotic symptoms in cocaine-dependent and methamphetamine-dependent participants. *Gend Med.* 2010 Oct;7(5):414–21.
18. Homer BD, Solomon TM, Moeller RW, Mascia A, DeRaleau L, Halkitis PN. Methamphetamine abuse and impairment of social functioning: A review of the underlying neurophysiological causes and behavioral implications. *Psychol Bull.* 2008;134(2):301–10.
19. Sulaiman AH, Said MA, Habil MH, Rashid R, Siddiq A, Guan NC, et al. The risk and associated factors of methamphetamine psychosis in methamphetamine-dependent patients in Malaysia. *Compr Psychiatry.* 2014 Jan;55:S89–94.
20. Use of methamphetamine by young people: is there reason for concern? *Addiction.* 2007 Jul;102(7):1021–2.
21. Janetsian SS, McCane AM, Linsenbardt DN, Lapish CC. Methamphetamine-induced deficits in social interaction are not observed following abstinence from single or repeated exposures: *Behav Pharmacol.* 2015 Dec;26:786–97.
22. Logan BK. Methamphetamine - Effects on Human Performance and Behavior. *Forensic Sci Rev.* 2002 Feb;14(1-2):133–51.
23. Chiu H-Y, Chan M-H, Lee M-Y, Chen S-T, Zhan Z-Y, Chen H-H. Long-lasting alterations in 5-HT_{2A} receptor after a binge regimen of methamphetamine in mice. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Oct;17(10):1647–58.
24. Liu Y, Lin D, Wu B, Zhou W. Ketamine abuse potential and use disorder. *Brain Res Bull.* 2016 Sep;126(Pt 1):68–73.
25. Breen C DL, White B BR, Chanteloup F FJ, Johnston J KS, Moon C PP. Australian party drug trends 2003: Findings from the party drug initiative. Sydney: National Drug and Alcohol Research Centre. Sydney; 2008.
26. Mayberg TS, Lam AM, Matta BF, Domino KB, Winn HR. Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or intracranial pressure during isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg.* 1995 Jul;81(1):84–9.
27. Giorgetti R, Marcotulli D, Tagliabracci A, Schifano F. Effects of ketamine on psychomotor, sensory and cognitive functions relevant for driving ability. *Forensic Sci Int.* 2015 Jul;252:127–42.
28. Powers AR, Gancsos MG, Finn ES, Morgan PT, Corlett PR. Ketamine-Induced Hallucinations. *Psychopathology.* 2015;48(6):376–85.
29. Kurtzman TL, Otsuka KN, Wahl RA. Inhalant abuse by adolescents. *J Adolesc Health.* 2001 Mar;28(3):170–80.
30. Cruz SL, Rivera-García MT, Woodward JJ. Review of Toluene Actions: Clinical Evidence, Animal Studies, and Molecular Targets. *J Drug Alcohol Res.* 2014;3:1–8.
31. Medina-Mora MA CM. El uso de inhalantes en México. *Salud Mental.* 1984;7:13–8.
32. Woodward JJ, Nowak M, Davies DL. Effects of the abused solvent toluene on recombinant P2X receptors expressed in HEK293 cells. *Mol Brain Res.* 2004 Jun;125(1-2):86–95.
33. Salgado N. Solventes Industriales. Ciertas dinámicas psicológicas y sociales de sus usuarios. *Hispanic Journal of Behavioral Sciences.* 1980;2(1):56–68.
34. Beckley JT, Woodward JJ. The Abused Inhalant Toluene Differentially Modulates Excitatory and Inhibitory Synaptic Transmission in Deep-Layer Neurons of the Medial

- Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jun;36(7):1531–42.
35. Byrne A, Kirby B, Zibin T, Ensminger S. Psychiatric and neurological effects of chronic solvent abuse. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 1991 Dec;36(10):735–8.
 36. Negrete JC. Clinical aspects of substance abuse in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2003 Feb;48(1):14–21.
 37. Cruz SL, Domínguez M. Misusing Volatile Substances for Their Hallucinatory Effects: A Qualitative Pilot Study With Mexican Teenagers and a Pharmacological Discussion of Their Hallucinations. *Subst Use Misuse*. 2011 May 24;46(sup1):84–94.
 38. MacLean S. Volatile bodies: stories of corporeal pleasure and damage in marginalised young people's drug use. *Int J Drug Policy*. 2008 Oct;19(5):375–83.
 39. Ashikaga R, Araki Y, Miura K, Ishida O. Cranial MRI in chronic thinner intoxication. *Neuroradiology*. 1995 Aug;37(6):443–4.
 40. Beckley JT, Evins CE, Fedarovich H, Gilstrap MJ, Woodward JJ. Medial Prefrontal Cortex Inversely Regulates Toluene-Induced Changes in Markers of Synaptic Plasticity of Mesolimbic Dopamine Neurons. *J Neurosci*. 2013 Jan 9;33(2):804–13.
 41. Von Euler G, Fuxe K, Hansson T, Ogren SO, Agnati LF, Eneroth P, et al. Effects of chronic toluene exposure on central monoamine and peptide receptors and their interactions in the adult male rat. *Toxicology*. 1988 Nov 14;52(1-2):103–26.
 42. Alfaro-Rodríguez A, Bueno-Nava A, González-Piña R, Arch-Tirado E, Vargas-Sánchez J, Avila-Luna A. Chronic exposure to toluene changes the sleep-wake pattern and brain monoamine content in rats. *Acta Neurobiol Exp (Warsz)*. 2011;71(2):183–92.
 43. Rea TM, Nash JF, Zabik JE, Born GS, Kessler WV. Effects of toluene inhalation on brain biogenic amines in the rat. *Toxicology*. 1984 May 14;31(2):143–50.
 44. Lin B-F, Ou M-C, Chung S-S, Pang C-Y, Chen H-H. Adolescent toluene exposure produces enduring social and cognitive deficits in mice: An animal model of solvent-induced psychosis. *World J Biol Psychiatry*. 2010 Sep;11(6):792–802.
 45. Rivera-García MT, López-Rubalcava C, Cruz SL. Preclinical characterization of toluene as a non-classical hallucinogen drug in rats: participation of 5-HT, dopamine and glutamate systems. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Oct;232(20):3797–808.
 46. Winshwe T, Mitsushima D, Nakajima D, Ahmed S, Yamamoto S, Tsukahara S, et al. Toluene induces rapid and reversible rise of hippocampal glutamate and taurine neurotransmitter levels in mice. *Toxicol Lett*. 2007 Jan 10;168(1):75–82.
 47. Wu L-T, Schlenger WE, Galvin DM. Concurrent use of methamphetamine, MDMA, LSD, ketamine, GHB, and flunitrazepam among American youths. *Drug Alcohol Depend*. 2006 Sep 1;84(1):102–13.
 48. Halberstadt AL, Geyer MA. Effects of the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I) and superpotent N-benzyl derivatives on the head twitch response. *Neuropharmacology*. 2014 Feb;77:200–7.
 49. Keller DL, Umbreit WW. "Permanent" Alteration of Behavior in Mice by Chemical and Psychological Means. *Science*. 1956 Oct 19;124(3225):723–4.
 50. Nikiforuk A, Hołuj M, Kos T, Popik P. The effects of a 5-HT_{5A} receptor antagonist in a ketamine-based rat model of cognitive dysfunction and the negative symptoms of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2016 Jun;105:351–60.
 51. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.
 52. Wiaderna D, Tomas T. Effects of repeated exposure to toluene or amphetamine on

locomotor activity in rats. *Int J Occup Med Environ Health*. 2000;13(4):317–24.

53. Clemens K, Cornish J, Li K, Hunt G, McGregor I. MDMA (“Ecstasy”) and methamphetamine combined: Order of administration influences hyperthermic and long-term adverse effects in female rats. *Neuropharmacology*. 2005 Aug;49(2):195–207.

ANEXOS

Anexo 1. Autorización de realización de proyecto de investigación

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



"2017, Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos"

AUTORIZACIÓN DE REALIZACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

México D.F. a 09 de Agosto de 2017

Dra. Rosa Elena Ulloa
Presente

Proyecto: Conductas tipo psicosis, inducidos por la administración de fármacos que alteran los sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos y glutamimérgicos, en un modelo animal

Número de registro: I13/01/0816Ta

Fecha aprobación comité de investigación: NA

Fecha aprobación comité de ética en investigación: NA

Por este medio le informo que con esta fecha se autoriza el inicio de recolección de datos

Le recuerdo el compromiso de:

- Entregar informe de avance y terminación en las fechas estipuladas por la división de investigación (mayo y noviembre)
- Dar el reconocimiento a la institución y entregar las constancias documentales pertinentes, en los productos generados (presentaciones en congresos, tesis y/o publicaciones).

Se le solicita porte la presente autorización durante la realización del proyecto.
Sin más por el momento, reciba un cordial saludo

Atentamente
Dr. Eduardo Arroyo García


Director del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"
SERVICIOS DE ATENCIÓN
PSIQUIÁTRICA
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO
DR. JUAN N. NAVARRO
DIRECCIÓN

C.c.p. Dra. Ma. Elena Márquez Caraveo, Jefa de la División de Investigación, HPIDJNN, Presente
Jefe de Servicio
Dra. Armida Granados Rojas, Jefa de Capacitación y Enseñanza, Presente

"50 AÑOS TRABAJANDO CON ORGULLO LA SALUD MENTAL INFANTIL"

Av. San Buenaventura 85, Colonia Belisario Domínguez, Delegación, Tlalpan, C.P. 14980, México DF
Teléfono 5573-2855, 5573-4866 y 5573-4844, www.sap.salud.gob.mx

Anexo 2. Registro de Tesis derivada



Oficio: DI/CI/963/1216
Asunto: Registro de tesis derivada
México, D.F., a 5 Diciembre de 2016

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores
Investigador responsable
Presente

Relacionado con el proyecto a su cargo y que se especifica a continuación:

Proyecto: Conductas tipo psicosis inducidas por la administración de fármacos que alteran los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y glutaminérgico en un modelo animal.
No. de registro: **II301/0816**
Aprobación CI: 10 agosto 2016

Se informa que el proyecto que se especifica se registró en esta división como proyecto de tesis **DERIVADO**

Título: **Conductas tipo psicosis inducidas por la administración de fármacos que alteran los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y glutaminérgico en un modelo animal.**
No. Registro: **II301/0816/Ta**
Tesis de: **Especialidad en Psiquiatría infantil y del adolescente.**
Tesisista: **Beatriz Paulina Vázquez Jaime**

Se notifican las siguientes obligaciones que adquieren el investigador y el tesisista:

- Deberá entregar cada 6 meses (mayo y noviembre) a través del tesisista asignado, un informe de los avances del proyecto derivado durante la primera semana del mes de Mayo en la página <https://sites.google.com/site/hpicomisioninvestigacion> del año en curso, así como envío de pdf's de los productos generados (presentaciones en congresos, etc.).
- En este informe deberá identificar el número de expediente clínico del paciente (si es nueva recolección por enmienda o por proyecto nuevo) y asegurarse de la existencia en el expediente del HPI de la copia del consentimiento informado y la nota de investigación respectiva.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente


Dra. Ma. Elena Márquez Caraveo
Jefa de la División de Investigación

Ccp. Registro de productividad
Archivo

El Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (IDRE) es una institución del Sector Salud del Gobierno Federal de México. Su misión es investigar, diagnosticar y referenciar epidemiológicamente las enfermedades transmisibles y no transmisibles, así como las lesiones físicas y mentales, para contribuir a la prevención, diagnóstico y tratamiento de las mismas.

Anexo 2. Carta de conformidad del cumplimiento de los lineamientos éticos

  
Comité de Ética en Investigación

31/05/2017
Oficio no. 33

Dra. Beatriz Paulina Vázquez Jaime.
Tesisista

Por medio de la presente hago constar que he recibido la carta compromiso para el manejo ético de los datos derivados del proyecto de tesis: **“Conductas tipo psicosis inducidas por la administración de fármacos que alteran los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgicos en un modelo animal”.**

Por lo que se extiende una carta de conformidad del cumplimiento de los lineamientos éticos, en el desarrollo de su proyecto de tesis.

Atte.


Psic. Cynthia Esperón Vargas.
Secretaría Técnica del Comité de Ética en Investigación

Av. San Buenaventura 86, Colonia Belisario Domínguez, Delegación, Tlalpan, C.P. 14980, México DF
Teléfono 5573-2855, 5573-4866 y 5573-4844, www.sap.salud.gob.mx

Anexo 4. Certificado de curso de capacitación de NIH

30/5/2016

Protección de los participantes humanos de la investigación

