



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGIA)

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGIA

PREVALENCIA DE RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS EN MODELOS ANIMALES  
DE ESQUIZOFRENIA

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

IVÁN VICENTE CERÓN LÓPEZ

TUTOR PRINCIPAL

DR. EDGAR ZENTENO GALINDO. FACULTAD DE MEDICINA

COMITÉ TUTOR

DR. J. ALFREDO SALDÍVAR GONZÁLEZ. FACULTAD DE MEDICINA  
Asesor Metodológico

DR. HUGO SÁNCHEZ CASTILLO. FACULTAD DE PSICOLOGÍA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., MAYO 2022



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 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.

## **Agradecimientos**

Quiero dar las gracias a mi familia, madre, padre y hermano, por acompañarme en ese camino tan ajetreado, a mi pareja Gretel que es el segundo trabajo que me acompaña en verme terminarlo, espero siga en un tercero, un cuarto y los que sean necesarios. Me complace agradecer a mis tutores el Dr. Zenteno, Dr. Saldívar y el Dr. Sánchez que sin su ayuda este trabajo no estaría escrito, a mis amigos de la maestría que espero seguir en comunicación en el futuro incierto y dar gracias a esos eventos fortuitos que por pequeños o grandes que fueron me permitieron realizar este trabajo.

## Tabla de contenido

1. Resumen .....	1
2. Introducción.....	1
2.1 Síntomas (Fisiopatología de la esquizofrenia) .....	3
3. Modelos animales y estrategias de investigación .....	7
3.1 Modelos farmacológicos .....	10
3.2 Hipótesis dopaminérgica .....	12
3.3 Otros modelos.....	16
4. Planteamiento del problema.....	19
5. Justificación.....	20
6. Pregunta de investigación .....	21
6.1 Objetivos.....	21
6.2 Objetivos específicos .....	21
7. Metodología .....	21
8. Criterios de búsqueda.....	22
8.1 Criterios de inclusión y exclusión .....	23
9. Discusión de los trabajos (Resultados).....	25
10. Limitaciones y conclusiones.....	32
11. Referencias .....	35

## 1. Resumen

La esquizofrenia (Esq) es una enfermedad mental caracterizada por la presencia de síntomas positivos, negativos y cognitivos, con un inicio súbito que se presenta por primera vez en la adolescencia, de carácter crónico y si no es tratada a tiempo puede ser incapacitante. Existen varias teorías que son candidatas para explicar el origen de la enfermedad, una de las teorías más aceptadas y con mayor sustento científico es la teoría de la desregulación dopaminérgica la cual indica un desbalance entre los diferentes sistemas dopaminérgicos presentes en el sistema nervioso central. Mucha de la investigación se centra en el estudio de casos clínicos en pacientes humanos, en esta revisión sistemática se realizó una búsqueda del uso de modelos animales más usados para el desarrollo de la enfermedad desde la teoría de la desregulación del sistema dopaminérgico y la presencia de distintos receptores dopaminérgicos (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>). Dentro de esta teoría se han desarrollado los modelos animales como una herramienta que permite conocer aspectos, conductuales, fisiológicos, genéticos o moleculares entre otras interrogantes que expliquen el porqué de la enfermedad. Esta revisión se centró en los fármacos usados para generar la esquizofrenia, las herramientas usadas y las diferentes conclusiones a las que se han llegado. Por lo amplio de los trabajos se desarrolló una descripción de los trabajos estudiados y su relación con los diferentes receptores.

## 2. Introducción

La esquizofrenia (Esq) es considerada como la más devastadora de las enfermedades mentales (Kane, 1995). El costo estimado en el año 2018 fue de 63 millones de dólares en Estados Unidos; de este dato se desprende que además del sufrimiento de las personas que padecen esta enfermedad y el de sus familias que constituye un gasto público enorme (Zhang et al., 2018). De acuerdo con la Asociación Psiquiátrica de los EE. UU. (*American Psychiatric Association*), en el inicio y desarrollo de esta enfermedad no influyen factores sociales, económicos o culturales (APA, 2013). En cuanto entidad nosológica la Esq se ha clasificado por criterios clínicos descriptivos, que en la actualidad se consideran razonablemente confiables (DSM 5). Sin embargo, a pesar de existir diversas hipótesis acerca de las causas que originan el padecimiento, ninguna de ellas es capaz de responder con claridad sobre la naturaleza etiopatogénica de la Esq (Clair y Lang, 2021).

Respecto a las hipótesis etiopatogénicas de la Esq se pueden mencionar las Infecciosa, bacteriana o viral, (Toxoplasmosis, Infección viral *in útero*), Bromet y Fenning (1999) mostraron que familiares de primer grado como son los hijos, tienen un riesgo de 5.6% a 12.8% si es que un padre es esquizofrénico; la probabilidad aumenta a 46.3% en los hijos

cuando ambos padres son esquizofrénicos; en gemelos y hermanos dicigóticos, la tasa es alrededor del 15%, y en gemelos monocigóticos la tasa es superior al 50%. En este mismo estudio pone de manifiesto la edad, la cual oscila alrededor de los 35 años como tope máximo para presentar el primer episodio y el género con una prevalencia de 2 a 1, a favor de los hombres.

Se sabe que existen factores de riesgo como la severidad de la enfermedad, comorbilidad con otras enfermedades o pérdidas personales y factores de protección como las relaciones personales con amigos o familiares, medicación antipsicótica, nivel de satisfacción con su vida o resiliencia (Lori et al., 2005). Respecto a los mecanismos fisiopatológicos se han descrito anomalías estructurales como el aumento del volumen de los ventrículos laterales, reducción del grosor de la corteza (Buchsbaum et al., 1997); y funcionales como alteraciones de las señales, y movimientos sacádicos de los ojos. Los pacientes con Esq diagnosticada clínicamente tienen movimientos sacádicos más amplios con respecto a sujetos sanos y dicha amplitud correlaciona con puntuaciones bajas en la prueba WAIS-III (Morita et al., 2009). De estas últimas se han establecido alteraciones de algunos sistemas de neurotransmisión que han sido, en gran parte producto de los mecanismos de acción de las sustancias usadas en el tratamiento clásico de la enfermedad (Tandom y Maj, 2008). Entre las alteraciones de la actividad de sistemas de señalización cerebral, principalmente la participación del sistema dopaminérgico que es la más estudiada (McCutcheon, Abi-Dargham, Howes, 2019; y Yavas y Young, 2020). En 1953 se identificó a la clorpromazina como un bloqueador del receptor dopaminérgico y coadyuba el tratamiento farmacológico de la Esq, que es capaz de reducir significativamente algunos síntomas, sobre todo los síntomas positivos característicos de la Esq (Sampaio, 2018).

Se estima que en México 1 millón 100 mil personas presentan este padecimiento; estos cálculos se llevan a cabo con estimación a nivel mundial, casos reportados y no reportados dentro del sistema del sector salud (Sandoval De Escurdia y Richard Muñoz, 2019). Se ha encontrado una prevalencia de Esq en el mundo, que varía de manera considerable, de 7.2 por cada 1,000 hasta los 15.5 por cada 100,000 habitantes. En este metaanálisis se encontró que pacientes con Esq tuvieron problemas de hipoxia al nacer

o bajo peso, con efectos sutiles que podrían relacionarse al desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, aún no se esclarece del todo esta relación del peso neonatal y los problemas de hipoxia. Los datos indican que, a pesar de tener criterios específicos para diagnosticar la enfermedad, la presencia de los síntomas varía de persona a persona y desarrollan una sintomatología no del todo clara (Picchioni y Murray, 2007). Mientras algunos pacientes desarrollan síntomas clásicos como las alucinaciones o pensamiento desorganizado; otros pacientes desarrollan depresión, ansiedad, problemas sociales o cambios en la conducta, en particular la dificultad para concentrarse en tareas que requieren de tiempos de atención largos (Seidman y Mirsky, 2017). En conclusión, la Esq con una definición caracterizada, ampliamente descrita y con una etiología bastante estudiada, aun no se conocen las razones exactas que desarrollan la enfermedad, por eso la necesidad de modelos animales capaces de desarrollar y dilucidar dichas incógnitas.

## **2.1 Síntomas (Fisiopatología de la esquizofrenia)**

La esquizofrenia (Ezq) es una condición múltiple que se engloban en tres grandes categorías: síntomas positivos (psicosis, alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento), negativos (aplanamiento afectivo, anhedonia) y cognitivos (memoria del trabajo comprometido, funciones ejecutivas deterioradas, atención alterada). El curso es crónico con dos fases: Síntomas positivos, los más característicos son la psicosis y las alteraciones del pensamiento, en los que se ha sugerido participan preferentemente receptores dopaminérgicos 2 (D<sub>2</sub>) (Marder y Cannon, 2019) y síntomas negativos cuyas características son la abulia y la anhedonia, en los que se sugiere participan el receptor de dopamina 4 (D<sub>4</sub>) (Serretti et al., 1998).

Los síntomas mayormente reportados en la literatura son los llamados síntomas positivos; la mayoría de los medicamentos antipsicóticos han demostrado ser beneficiosos para el manejo de los síntomas positivos. Sin embargo, los tratamientos farmacológicos aún no han proporcionado beneficios convincentes para los síntomas negativos (Fusar-Poli et al., 2014). Se ha observado que los síntomas positivos parecen correlacionar solo con dificultades de inhibición que es la incapacidad que tiene un individuo de reprimir intencionalmente pensamientos intrusivos deviene en una mayor

cantidad de este tipo de pensamientos que a su vez resultan en alucinaciones, en su mayoría auditivas (Waters et al., 2003).

Las alucinaciones y los delirios son las características de la Esq que son las más difíciles de entender. Estos síntomas a menudo ejercen tensión en las relaciones de un paciente porque el paciente los acepta como reales mientras que otros los ven como extraordinarios y extraños. Varios factores subyacen a esta falta de comprensión. Aunque muchas personas sanas experimentan desorganización o falta de motivación, no suelen experimentar percepciones erróneas o creencias falsas similares a las descritas por pacientes. Tales experiencias implican la posibilidad de una pérdida de contacto con la realidad. Además, aunque es relativamente fácil para entender cómo un trastorno cerebral puede causar una pérdida de sensación o incapacidad para pensar, es más difícil de entender cómo un trastorno cerebral puede crear nuevas experiencias convincentes. Tales explicaciones requieren un vínculo entre la actividad cerebral y lo subjetivo, experiencia de una mente (Fletcher y Frith, 2008).

La Esq también se caracteriza por el pensamiento desorganizado que son parte de los síntomas positivos de la enfermedad, dicho comportamiento puede conducir a dificultades para realizar actividades de la vida diaria, como preparar una comida o mantener la higiene. También puede manifestar como conductas infantiles o arrebatos de agitación impredecible que se pueden manifestar en el habla y el comportamiento. Igualmente, el discurso desorganizado puede variar desde asociaciones sueltas hasta moverse rápidamente a través de múltiples temas para hablar; dichos comportamientos son característicos de los síntomas positivos de la enfermedad (Schultz et al., 2007).

Los síntomas negativos son parte de algunos episodios agudos y repercuten a largo plazo en la Esq. Son persistentes y tienden a la cronicidad, tienen un impacto perjudicial importante en diferentes dimensiones del paciente y, por lo tanto, requieren un diagnóstico y tratamiento cuidadosos. Sin embargo, la evidencia de los tratamientos psicofarmacológicos disponibles aún no es satisfactoria y se necesita más investigación. Los antipsicóticos, especialmente algunos antipsicóticos de segunda generación, son el tratamiento primario de elección, particularmente para los síntomas negativos. En el caso de los síntomas negativos residuales, a menudo está indicado el tratamiento

concomitante con antidepresivos. Los compuestos glutaminérgicos son de gran interés teórico como tratamiento complementario o incluso como monoterapia, pero hasta ahora los resultados de eficacia son inconsistentes y su uso clínico es limitado (Moller, 2016). se puede observar un resumen de los síntomas más característicos de la enfermedad en la tabla 1.

<b>Esquizofrenia</b>	
<b>Síntomas</b>	<b>Descripción</b>
Positivos	Delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento desorganizado o catatonía, psicosis
Negativos	Abulia, depresión, manía, expresión emotiva disminuida
Cognitivos	deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento

Tabla 1.: Se observa un resumen de los síntomas característicos de la enfermedad, obtenidos del DSM V.

En el metaanálisis realizado por el equipo de Cella (2017) describen la presencia de los síntomas negativos, los cuales, tienden a incrementar las características de la enfermedad a largo plazo, incluido el funcionamiento social y comunitario deficiente, e influyen negativamente en la recuperación y los resultados generales de salud. Además, los síntomas negativos se correlacionan con recursos cognitivos deficientes, dificultades en la generación y ejecución de estrategias cognitivas, respuestas lentas en tareas simples de atención, razonamiento abstracto deficiente y cambios de conjunto deteriorados (Heydebrand et al., 2004). Las revisiones y estudios longitudinales han confirmado aún más la asociación entre los síntomas negativos y el deterioro cognitivo en personas con Esq (Rund, 1998).

La evidencia en la eficacia de los medicamentos psicofarmacológicos actuales para tratar los síntomas negativos es difícil de evaluar debido a problemas metodológicos y resultados inconsistentes (Peralta y Cuesta 2001; Rocca et al., 2009; Rabinowitz et al., 2012). En general, los antipsicóticos de segunda generación, no parecen tener buena eficacia en los síntomas negativos, estos resultados insatisfactorios e inconsistentes pueden explicarse parcialmente por problemas metodológicos (Subotnik et al., 2014). Estos problemas deben resolverse en el futuro, y varios autores proponen algunas

posibles soluciones. Se requiere más investigación para identificar un tratamiento efectivo para los síntomas negativos de la Esq y ampliar los estudios tanto clínicos en humanos y de investigación básica en modelos animales (Ventura et al., 2004; Möller, 2007; Möller y Czabor, 2015).

El tercer gran grupo de síntomas se presenta como deficiencias cognitivas que tienen un impacto funcional importante en sus vidas. Particularmente, las funciones ejecutivas y la memoria episódica se ven constantemente afectadas (Giraldo-Chica, 2018; García-Mieres, 2020). Además, pacientes con diagnóstico de esquizofrenia tienen puntuaciones menores cuando se les evalúa en distintas pruebas (Biagianti et al., 2019). Estos síntomas se asocian a las deficiencias de la función ejecutiva, se han relacionado con el volumen y el grosor de la corteza prefrontal (CPF) (Siddi et al., 2019); Las alteraciones del control cognitivo también están correlacionadas con una mayor activación en distintas áreas de la corteza cingulada anterior (Park et al., 2015; Sheffield et al., 2015), y las alteraciones episódicas de la memoria son afines a la reducción del hipocampo (Bányai, Diwadkar, y Érdi, 2011). Algunos hallazgos sugieren la presencia de mecanismos compensatorios cerebrales en la Esq, pero no se han encontrado evidencias contundentes (Penadés et al., 2019).

En resumen, estos tres campos que se catalogan como síntomas positivos, negativos y cognitivos, dan como resultado un cuadro de esquizofrenia que se manifiesta en diferentes facetas con implicaciones capaces de afectar al paciente física, psicológica, social, familiar, etc., dichas manifestaciones que abarcan a la enfermedad cuyas características se han venido desarrollando a lo largo de este trabajo.

### **3. Modelos animales y estrategias de investigación**

El uso de modelos animales (Wong y Josselyn 2016; Winship et al., 2018; Guerrin et al., 2021; Petty et al., 2021; Vales y Holubova 2021) para imitar padecimientos mentales como aproximación de enfermedades mentales que solo se desarrollan en humanos, tiene sus restricciones, ya que se trata de imitar conductas humanas complejas (Geyer y Markou, 2017). Sin embargo, para poder comprender las bases biológicas de las enfermedades mentales y estudiar nuevos tratamientos es necesario tener un modelo capaz de reproducir conductas evolutivamente relacionadas al padecimiento estudiado (Van den Buuse et al., 2005; Labrie et al., 2008; Karlsson et al., 2009). En esta sección se expondrán las pruebas conductuales y algunos modelos animales que intentan reproducir aspectos de la enfermedad.

La prueba de campo abierto por su sencillez se ha sido utilizado para estudiar la conducta locomotora en roedores (Jones, Watson, y Fone, 2011), de exploración (Rojas-Carvajal 2018), ansiedad (Kuniishi et al., 2017) y muchas otras conductas relacionadas a distintos padecimientos. Es considerada como una de las pruebas conductuales más usadas (Perals et al., 2017). Esta herramienta consiste en un área rodeada de una pared alta que evita el escape, el piso se encuentra dividido en cuadros los cuales permiten una medición exacta de las diferentes conductas de locomoción. Se mide el número de cruces que realiza el animal, la cantidad de erguimientos o el tiempo que se encuentra en esta posición. Otras conductas como olfatear, acicalarse o conductas de riesgo en las que el roedor pasa tiempos prolongados en el área central también son registradas (Feifel y Shilling, 2017).

La prueba de reconocimiento al objeto novedoso es una prueba conductual desarrollada como un modelo experimental para evaluar principalmente la memoria y la toma de decisiones (Takola et al., 2021). Fue descrita como una prueba para diferenciar la exploración de objetos conocidos de objetos nuevos (Ennaceur y Delacour, 1988; Ennaceur y Meliani, 1992). También, se usa para investigar el rol de diferentes fármacos en la formación de diferentes tipos de memoria (Bouet et al., 2018) o procesos atencionales (Hornoiu, Gigg y Talmi 2020) por mencionar algunos. Consta de dos fases, en la primera se le presenta al animal dos objetos con características iguales y en una

segunda fase, uno de los objetos es sustituido por otro con características distintas (Lueptow, 2017). Las conductas registradas son el tiempo que pasa el animal con los distintos objetos, la capacidad de discriminar las diferentes características del objeto, el tiempo transcurrido entre ensayos o el tiempo que tarda en familiarizarse con los objetos (Antunes y Biala 2011). Incluso, en algunas variantes se ha investigado la ubicación espacial y el reconocimiento social como un solo paradigma de objeto novedoso (Lian et al., 2018).

Las pruebas de laberinto son un conjunto de evaluaciones con muchas variantes, sus distintas versiones se deben en gran medida a la enorme capacidad de reconfiguración espacial que un laberinto puede tener. Por mencionar los más usados, está el laberinto en “T”, “Y”, “W”, radial, o agua, pero no son los únicos (Hoshino et al., 2020). Evalúan la memoria espacial y de trabajo principalmente (Kraeuter, Guest y Sarnyai 2018). Fue descrita desde 1901 (Small, 1901). Es una prueba que está relacionada al funcionamiento de zonas hipocampales (Ramos y Morón, 2022). Generalmente se mide el tiempo que tarda el animal en responder de manera correcta, el porcentaje de errores, número de ensayos para aprender la tarea, entre muchas otras conductas relacionadas a la memoria de trabajo o espacial (Hoshino et al., 2020). Se ha observado que el fármaco dizocilpina (MK801) tiene efectos negativos dentro del laberinto en “Y” (Zun et al., 2021) y una ejecución mejor dentro de las pruebas es indicador de una jerarquía social más alta dentro de cierto grupo de animales (Jaafari suha, Hosseinmardi y Janahmadi 2022).

La prueba de interacción social consiste en observar las conductas de acercamiento dirigido a sus congéneres (Buwalda et al., 2011). Existen muchos comportamientos que se pueden observar cómo; abalanzarse, perseguir, aseo social, gatear, cargar, luchar, sujetar, olfatear socialmente y exhibición son algunos de los comportamientos exhibidos entre las ratas (Vanderschuren y Trezza 2014). Tiene muchas aplicaciones en la investigación básica; se usa para evaluar modelos de estrés (Masis-Calvo, 2018), abuso de sustancias (Yaw et al., 2022) y muchos padecimientos. Esta prueba es susceptible a la ingesta MK801 y sus efectos suelen ser contrarrestados por fármacos antipsicóticos como la risperidona (Kaminska y Rogoz, 2015). La dificultad de este modelo es la elección

de los patrones conductuales que serán elegidos para el estudio y tienden a ser multifactoriales (Vanderschuren et al., 1995; Van Den Berg et al., 1999).

La prueba de tambor giratorio evalúa la capacidad motora en roedores cuando hay lesiones del sistema motor, tratamientos farmacológicos, estudios teratológicos y manipulaciones genéticas (Whishaw et al., 2003). Consiste en entrenar a roedores para caminar sobre un rotor para evitar un choque leve a un criterio de una cantidad definida de revoluciones por minuto; se usa para medir la conducta de locomoción y equilibrio las cuales son susceptibles a la ingesta de PCP (Steinpreis et al., 1999). Se puede evaluar desde las primeras 3 semanas de vida en roedores (Chapillon et al., 1998). Proporciona una evaluación integral de las deficiencias motoras en ratones y el análisis de movimiento cualitativo es una herramienta valiosa para elaborar alteraciones motoras sutiles (Farr et al., 2006).

Los modelos animales de trastornos psiquiátricos son herramientas preclínicas muy valiosas con las cuales investigar las bases neurobiológicas del trastorno. Ellos ofrecen un control de la enfermedad de manera progresiva, algo que es imposible en humanos, y la oportunidad de realizar monitoreo invasivo de cambios estructurales o moleculares que subyacen a la causa de la enfermedad. Un problema con los modelos animales de la Esq es que no hay un medicamento disponible para tratar todos los síntomas que se pueden usar como un control positivo definitivo. En estudios preclínicos, muchos de los antipsicóticos actuales pueden tener un pequeño efecto terapéutico antes de la sedación o pueden causar problemas a largo plazo por su uso crónico (Jones, Watson y Fone, 2011). Aún con estos problemas, las ventajas de los modelos animales son una alternativa viable para el desarrollo de un entendimiento más completo de la enfermedad.

### **3.1 Modelos farmacológicos**

Los modelos farmacológicos en ratas o ratones pueden ayudar a evaluar alteraciones cognitivas; existe la necesidad de evaluar manipulaciones farmacológicas sobre la cognición en roedores, aunque se ha discutido que estos modelos tienen una validez predictiva difícil de evaluar (Young, Powell, y Geyer, 2012). Debido a las limitaciones del enfoque experimental en humanos, los modelos animales válidos son esenciales para identificar nuevas terapias para la esquizofrenia. Se ha propuesto desarrollar nuevos fármacos antipsicóticos, donde los posibles medicamentos puedan evaluarse utilizando modelos animales para la esquizofrenia, resistentes al tratamiento con tareas conductuales apropiadas en referencia a las pruebas en humanos (Mouri et al., 2013). La administración crónica de anfetaminas que son inhibidores de la recaptura de dopamina y noradrenalina reproduce en el modelo de campo abierto en la rata, síntomas muy similares a los reportados en pacientes esquizofrénicos (Kendler y Schaffner, 2011), aumenta el número de cruces, erguimientos y conductas estereotipadas (Gaytan et al., 1996). La administración crónica de ketamina o dizocilpina (MK801) son eficaces para inducir un incremento en muchas de las conductas antes descritas, se han relacionado con los síntomas negativos de la Esq (Galvanho et al., 2020).

La ketamina se usa en clínica como anestésico desde 1960, tiende a alterar el comportamiento de manera muy similar a pacientes con sintomatología de la Esq, y esta característica puede ser atribuida al sistema dopaminérgico (Sun et al., 2020). Además, el uso de ketamina de manera crónica genera un aumento de los receptores D<sub>2</sub> en el estriado y un incremento de su RNAm en el ATV que puede ser mediado por la administración de clozapina (Szlachta et al., 2019). También, se ha observado que incrementa la liberación de DA en zonas estriatales, dicho aumento se relaciona de manera directa con un aumento en la locomoción de roedores (Usun et al., 2013). Comimic (2015) estudió los cambios de comportamiento en el modelo animal inducido por ketamina, se identificó esta misma actividad locomotora aumentada, además, la conducta estereotipada, generan un cambio con respecto a las ratas control. En general, los modelos de Esq inducidos por la aplicación de ketamina han sido ampliamente

aplicados con muy buenos resultados (Duncan et al., 1998; de Oliveira et al., 2009; Koh et al., 2018).

Por otro lado, estudios en humanos usando ketamina han concluido que el aumento y alteración de la liberación de dopamina es resultado de una interrupción de neuronas glutamatérgicas (Kegeles et al., 2000). Estos resultados indican que a pesar de que la ketamina tiene un componente glutamatérgico importante sus síntomas psicodélicos están mediados por una desregulación dopaminérgica.

Se ha reportado que el antagonista de los receptores dopaminérgico D<sub>2</sub>, el haloperidol disminuye con mayor eficacia el número de cruces en el modelo de campo abierto. Mientras que la clozapina antagonista D<sub>4</sub> actúa con mayor afinidad sobre el número de erguimientos (Campos-Rodríguez et al., 2009). Es decir, éstos presentan afinidad diferencial a receptores dopaminérgicos y se puede concluir que la participación de estos receptores está estrechamente ligada con la diferenciación sintomatológica que aparece en la Esq.

Los modelos animales farmacológicos, están estrechamente ligados a la hipótesis dopaminérgica (Murray et al., 2016), en especial, los receptores D<sub>2</sub> ubicados en el neostriado donde las porciones laterales del núcleo exhibieron más cuerpos celulares reactivos al receptor D<sub>2</sub> que las porciones mediales. (Fisher et al., 1994). Probablemente participan en la mediación de los síntomas positivos de la enfermedad y el receptor D<sub>4</sub> con alta densidad en la corteza (Khan et al., 1998), podría estar involucrado en la regulación de síntomas negativos.

### **3.2 Hipótesis dopaminérgica**

En este trabajo nos enfocaremos en la hipótesis de la desregulación del sistema dopaminérgico, la cual indica que la Esq es resultado de dicha desregulación (Howe et al., 2017). Los comienzos de esta hipótesis se desarrollaron en los años cincuenta al encontrar que las anfetaminas o sus derivados inducen síntomas muy parecidos a la psicosis (Murray et., 2013). Las anfetaminas son agonistas dopaminérgicos y producen síntomas que reflejan actividad dopaminérgica excesiva (Felmer et al., 2019). Además, se ha demostrado que los fármacos eficaces en el tratamiento de la Esq como el haloperidol o clozapina poseen alta afinidad de los receptores dopaminérgicos, en especial a D<sub>2</sub> para el haloperidol (Videbæk, 2001) y clozapina para el receptor D<sub>4</sub> (Jann, et al., 1993), estos fármacos disminuyen la actividad dopaminérgica fortaleciendo aún más esta hipótesis.

La DA es un neurotransmisor esencial en el sistema nervioso central, además, regula muchas funciones (Berke, 2018), por eso, no es de sorprenderse que esté implicada en muchos de los trastornos psiquiátricos como la Esq, la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastorno de atención con o sin hiperactividad y adicciones (Klein et al., 2018). La farmacología de la sinapsis de DA (Figura 1) es de importancia crítica en psicoterapia, pues muchos de los fármacos actuales afectan la síntesis, la unión al receptor o el catabolismo de este neurotransmisor, así como su importancia en muchos otros sistemas diferentes al SNC (Chakravarthy et al., 2018). Además, muchas drogas de abuso también actúan sobre las vías dopaminérgicas (Volkow, 2009). La DA está presente en varias regiones del cerebro, aunque el área principal del cerebro que contiene DA es el cuerpo estriado, recibe una entrada importante de la sustancia negra y desempeña un papel esencial en la coordinación de los movimientos corporales (Purves, 2018). En la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra se degeneran, lo que lleva a una disfunción motora característica (Klein et al., 2018).

La DA es la catecolamina más importante del sistema nervioso central que se sintetiza en las terminales nerviosas de las neuronas, la L-tirosina es el precursor de la DA. Es hidroxilada por la tirosina hidroxilasa produciendo L-dopa, que a su vez se descarboxila formando la DA, (Björklud y Dunnet, 2007). Existen dos grandes familias de receptores dopaminérgicos, la familia de los receptores D<sub>1</sub> que incluyen a los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub> que están acoplados a proteínas G<sub>s</sub> y estimulan la formación de AMP<sub>c</sub> como principal mecanismo de transducción de señales. Y los pertenecientes a la familia D<sub>2</sub> que incluyen a los receptores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> y su función es la de inhibir la formación de AMP<sub>c</sub>, activando canales de K<sup>+</sup> reduciendo la entrada de iones de Ca<sup>2+</sup> a través de canales dependientes del voltaje, dichos efectos están mediados por proteínas G (G<sub>ai</sub> y G<sub>ao</sub>) Figura 2 (Sibley y Neve, 2007).

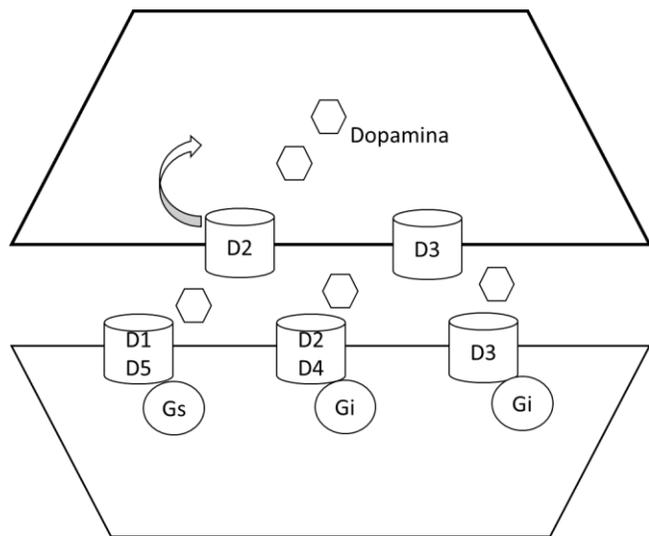


Figura 1.: Sinapsis dopaminérgica

Los receptores D<sub>2</sub> son receptores de 7 dominios transmembranales, una cadena amino terminal externa la cual se une a DA y la cadena carboxilo terminal interna, con tres asas externas denominadas (e<sub>1</sub>, e<sub>2</sub> y e<sub>3</sub>) y tres asas internas o citosólicas (i<sub>1</sub>, i<sub>2</sub>, e i<sub>3</sub>): el asa más importante es la i<sub>3</sub> la cual tiene dos isoformas una forma larga, y otra denominada corta, las cuales tiene afinidad diferente a distintos tipos de proteínas G. Hasta le fecha no se ha encontrado una relación directa entre estas dos isoformas y sus consecuencias sobre alguna tarea específica (Beaulieu y Gainetdinov, 2011).

El receptor D<sub>4</sub> al igual que el receptor D<sub>2</sub> tiene 7 dominios transmembranales, con la misma cantidad de asas internas y externas, la diferencia radica en su cadena carboxilo

terminal, la cual llega a tener un gran variabilidad, debido al número de aminoácidos que están en esta cadena, se han contado más de 10 tipos distintos, todos estos, con características diferenciales tanto en el número de aminoácidos conectados, así como el tipo de aminoácidos que forman la cadena carboxilo terminal, al igual que el receptor D<sub>2</sub> no se ha encontrado diferencias funcionales entre los diferentes tipos de receptores D<sub>4</sub>, a parte de las diferencias estructurales, algunos autores indican una mayor afinidad a ciertos fármacos como la clozapina, pero no son del todo concluyentes (Jaber, 1996; Aguirre et al., 2007).

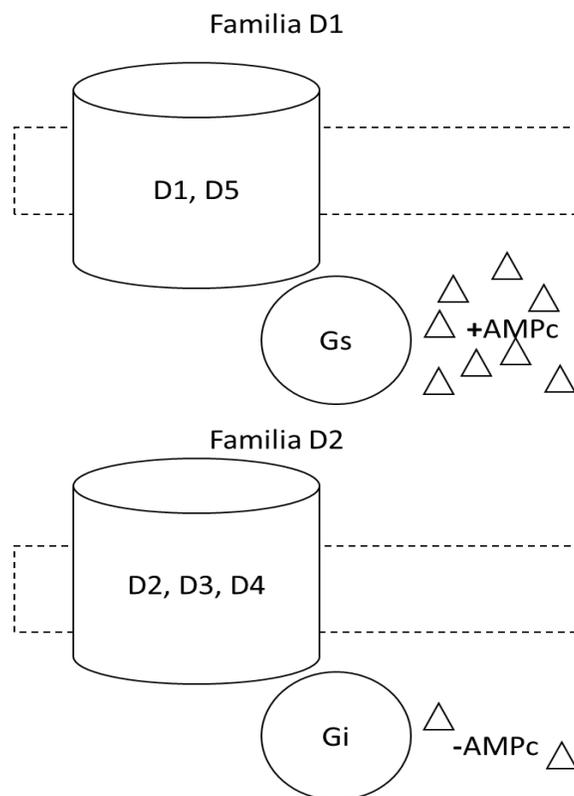


Figura 2.: Clasificación de los receptores dopaminérgicos y su relación con AMPc

El receptor D<sub>2</sub> ha sido detectado en alta densidad en el neostriado (neuronas GABAérgicas estriadopiramidales), el tubérculo olfatorio, la capa molecular de la formación hipocampal, el núcleo accumbens, las islas de Calleja, el área tegmental ventral, en moderadas cantidades en la sustancia negra reticulada, y la sustancia negra compacta (donde es expresado por las neuronas dopaminérgicas como autorreceptor somato-dendrítico), la corteza cerebral (regiones prefrontal, entorrinal y cíngulo), el globo pálido, la amígdala, el tálamo y el hipotálamo (Bahena-Trujillo, Flores y Arias-Montaño,

2000). Ha sido ampliamente relacionado con la Esq desde hace varias décadas; con técnicas de imagen se ha logrado escanear al receptor D<sub>2</sub> en zonas talámicas (Seeman, 2013). Siguiendo esta línea, Hanif (2021) intentaron dilucidar si una variante del receptor a DA. En específico D<sub>2</sub> rs6275, que está asociado con la Esq; realizaron un estudio genético en diferentes poblaciones con diagnóstico de Esq y personas sanas, utilizaron los criterios del Manual diagnóstico y estadístico V en 100 pacientes, sin embargo, no encontraron diferencias significativas en las frecuencias de genotipos o alelos de rs6275 entre casos y controles, únicamente encontraron una asociación significativa en el genotipo del receptor D<sub>2</sub> denominado chr11: 113412805 con la Esq en la población paquistaní. Para esta investigación se requerirá la exploración adicional de diferentes alelos de otros receptores, como el D<sub>4</sub>, D<sub>3</sub> o D<sub>1</sub>, así como ampliar la muestra a más poblaciones (Hanif et al., 2021).

Vyas (2018) realizaron una tomografía por emisión de positrones mientras realizaban dos tareas neuropsicológicas que se sabe activan la función del lóbulo frontal y temporal, encontraron una reducción del potencial de unión al receptor D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> por medio del fármaco faliprida, un agonista selectivo a estos receptores, esta reducción se correlaciona con puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas antes mencionadas, demostrando que un menor potencial de unión de faliprida en pacientes con Esq puede estar asociado con un mejor rendimiento diferenciada de receptor D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> misma que esta correlacionada al desempeño neurocognitivo frontal y temporal en la Esq.

Existen más hipótesis que relacionan el trastorno esquizofrénico, para entender con más exactitud lo complejo de esta enfermedad. La primera es una desregulación de glutamato, en segundo lugar, una desregulación del sistema serotoninérgico que explican algunos síntomas de la enfermedad (Maric et al., 2016). Sin embargo, la mayoría de los fármacos capaces de disminuir los síntomas esquizofrénicos están relacionados de forma directa o indirecta como agonistas o antagonistas de la DA en mayor o menor medida (Maric et al., 2016), dando un punto más a favor de la hipótesis dopaminérgica la cual tiene mayor desarrollo y mayores avances dentro de este campo. Como se ha desarrollado a lo largo de este trabajo existe evidencia que pone de manifiesto lo importancia de la genética para el desarrollo de la enfermedad, aunque dicha relación no es del todo clara (Foley et al.,

2017), es por eso por lo que se eligió el uso de la hipótesis dopaminérgica pues es la más desarrollada, cuya idea principal es que los receptores dopaminérgicos tienen una desregulación de la transmisión sináptica (Howes et al., 2017).

En conclusión, la estructura, morfología y funcionalidad de los receptores dopaminérgicos está ampliamente descrita en la literatura científica más actualizada. Por lo tanto, en la presente revisión se abordarán investigaciones más específicas y su relación con la sintomatología positiva, negativa y cognitiva con la relación de los diferentes receptores dopaminérgicos.

### **3.3 Otros modelos**

Como toda rama de la ciencia, no existe un modelo capaz de abarcar toda la información o variables que tienen lugar en el desarrollo de la investigación. En esta sección trataremos de abordar otros modelos que nos ayudan a desarrollar un entendimiento diferente de la enfermedad.

Existen modelos que buscan desarrollar una teoría más completa que responda a la pregunta de cómo funciona la enfermedad. Por ejemplo, en una revisión de modelos computacionales de la esquizofrenia, se encontró una relación importante del receptor D<sub>2</sub> que es mayor en el estriado y una menor presencia del receptor D<sub>1</sub> en la corteza frontal, puede explicar los déficits cognitivos y negativos, (Valton et al., 2017). Los modelos de lesión explican las anomalías cerebrales que ocurren en la vida temprana, dan como resultado una manifestación tardía de la enfermedad en la edad adulta (Marcotte, Pearson, y Srivastava, 2001; Ramos et al., 2020) pero no son los únicos. Existen otros modelos como el de estrés prenatal (Takahashi et al., 2019), deprivación maternal (Zugno et al., 2016), asilamiento en la crianza (Oliveras et al., 2016), desafío inmunológico prenatal (Cheslack-Postava y Brown, 2021) o malnutrición maternal (Liu, 2003). Otros modelos se desarrollan en peces por la enorme facilidad de tener muchos individuos a un coste relativamente bajo (Demin et al., 2019). Todos los modelos intentan explicar las interacciones entre factores genéticos, del desarrollo, crianza, uso de sustancias o ambientales, capaces de afectar a las neuronas y causar trastornos como la Esq (Ratajczak, Wozniak, y Nowakowska, 2013).

Los modelos genéticos y del desarrollo son importantes para la investigación debido a su capacidad de probar hipótesis que no es posible en otros modelos. Bouet (2020) desarrollaron un modelo animal que combina tres factores; predisposición genética a una proteína asociada a los microtúbulos, un estrés posnatal temprano y una exposición a cannabinoides, cuyas variables se relacionan en el modelo de desarrollo de la Esq. Encontraron que animales que fueron expuestos a 2 de estas tres variables mostraron déficits cognitivos y estructurales. Concluyen que ratones expuestos a las tres variables, tuvieron las afecciones más severas.

En algunos modelos de delección de un gen, causa afectaciones a nivel estructural, Murkherjee (2019) realizaron un modelo donde depletan el gen DISC1 responsable de la migración y desarrollo de las células; observaron alteraciones de las interneuronas de la parvalbúmina, un tipo de interneurona que juegan un papel importante en la maduración entre la zona ventral del hipocampo y la CPF llevando información o interconectado estas dos áreas. Concluyen que la progresión a la enfermedad en estos ratones como modelo genético de la Esq se puede prevenir mediante tratamientos que apoyen la función de la red de la parvalbúmina durante un período de tiempo sensible en la adolescencia.

Otra de las variantes de los modelos genéticos está relacionada a distintas proteínas presentes en el cerebro de los diferentes pacientes, como es el caso de la proteína de unión a nucleótidos de la tríada de histidina 1 (HINT1) está estrechamente relacionado a la plasticidad cerebral. Lei (2020) usaron ratones KO al gen HINT1 los cuales exhibieron hiperactividad inducida por anfetamina y apomorfina mayor a la de sus compañeros de camada. Estos ratones con la delección del gen HINT1 tienen una mayor sensibilidad a las anfetaminas, observaron una disminución del ácido glutámico en el núcleo accumbens e hipotálamo y una disminución significativa del receptor D<sub>4</sub> en núcleo accumbens. En relación con los ratones control, los ratones HINT1-KO mostraron una reducción de comportamientos de interacción social, déficit de activación sensoriomotora, apatía y un aumento del comportamiento agresivo similares a los mostrados en otros modelos animales.

Podemos observar que los modelos genéticos juegan un papel importante en desarrollar una explicación del por qué de la Esq, sin embargo, es difícil indicar cual de todos los

modelos es el que explica mejor la enfermedad. Se ha observado que tienen resultados similares, por ejemplo, disminución en conductas específicas como la social o aumento en otras como es de la hiperactividad, sin dejar de prestar atención a los cambios morfológicos de zonas específicas del cerebro de los distintos animales. Además, muchos de estos modelos los desarrollan cambiando un gen o un par de genes que pueden cumplir funciones diferentes a las que se plantea en los estudios, no se puede decir con certeza que genes son los que participan en la enfermedad, tampoco el porcentaje de esta relación, podemos decir que nos son estudios causales por la fisiopatología tan diferente, es por eso por lo que la teoría de la desregulación dopaminérgica tiene un mayor peso teórico y práctico para explicar la enfermedad.

Al ser una enfermedad tan compleja la hipótesis dopaminérgica, genética, serotoninérgico o glutamatérgica no son las únicas existentes, también, hay otras hipótesis, como la desarrollada en el trabajo de Dean (2020), donde encontraron que el fármaco KarXT, con afinidad a los receptores muscarínicos, ha dado un resultado positivo en la reducción de los síntomas positivos y negativos de la Esq. Dietz (2020) proponen a las células gliales como principales generadores de la enfermedad. En esta revisión se habla de estudios de neuroimagen, hallazgos en patología y trabajos experimentales que apoyan la idea de que las células gliales pueden contribuir al desarrollo de Esq. Los estudios experimentales que se revisaron sugieren que las anomalías en la competencia de diferenciación del progenitor glial provocan en las células fallos en la maduración morfológica y funcional de oligodendrocitos y diferenciación astrocítica, podrían estar relacionadas a los síntomas de la Esq, sus hallazgos indican la probabilidad de tener un factor diferente al que se había propuesto, sin embargo, esta desregulación glial no explica por qué está más afectado el sistema dopaminérgico.

#### 4. Planteamiento del problema

El uso de modelos animales (Wong y Josselyn 2016; Winship et al., 2018; Guerrin et al., 2021; Petty et al., 2021; Vales y Holubova 2021) para el desarrollo de investigación básica tiene por objetivo el mejor entendimiento de las características biológicas, farmacológicas, conductuales, bioquímicas, etc., de las enfermedades mentales. La Esq es un padecimiento definido y caracterizado por una triada de síntomas positivos, negativos y cognitivos relacionados entre sí (American Psychiatric Association, 2013). Por sus características de esta enfermedad el desarrollo de modelos animales para duplicar déficits en los seres biológicos ha sido estudiado desde múltiples perspectivas, que van de lo conductual hasta lo genético y molecular (Foley y Nakagome, 2017). El uso de estos trabajos desarrolla aspectos importantes que no son posibles de evaluar en trabajos clínicos como la manipulación de fármacos de manera crónica o el uso de técnicas genéticas, por mencionar algunos.

Si bien dichos modelos son capaces de reproducir muchas características conductuales, biológicas o genéticas (Feifel y Shilling 2017; Guerrin et al., 2021; Jones, Watson y Fone, 2011), no existe información que relacione los distintos modelos animales y la hipótesis dopaminérgica para el desarrollo del entendimiento básico de esta enfermedad. Además, dicha relación entre los distintos modelos y los diferentes receptores D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> se estudian de manera independiente y no como una relación interconectada. Por lo tanto, esta revisión sistemática ayudará a tener información descriptiva, informativa, explicativa y relacional de los múltiples modelos y los diferentes receptores que se relacionan de manera directa a la sintomatología de la Esq.

## 5. Justificación

La Esq es una enfermedad mental grave, crónica e incapacitante, con una frecuencia que cambia dependiendo de múltiples factores, genéticos o ambientales (Kane, 1995 y Zhang et al., 2018). Los estudios clínicos en humanos se basan en pacientes cuyo diagnóstico está confirmado, esto evita observar las variables que desencadenan su aparición y como afectan dichas variables para la aparición del primer episodio (Biagianti et al., 2019; Bromet y Fennig, 1999; Cella et al., 2017; Clair y Lang, 2021; Kendler y Schaffner, 2011; Marcotte, Pearson, y Srivastava, 2001).

La importancia de esta investigación se basará en una revisión sistemática de los modelos animales capaces de reproducir, identificar, diferenciar, y catalogar las conductas posiblemente relacionadas a la Esq y los receptores dopaminérgicos (Wong y Josselyn 2016; Winship et al., 2018; Guerrin et al., 2021; Petty et al., 2021; Vales y Holubova 2021). Esto radica en conocer cuáles son los modelos más eficaces para desarrollar patologías esquizofrénicas basadas en la hipótesis dopaminérgica sobre modelos animales (Feifel y Shilling 2017; Guerrin et al., 2021; Jones, Watson y Fone, 2011). Actualmente las revisiones sistemáticas están enfocadas en investigación clínica que por sus características no son capaces de reproducir variables que en los modelos animales si es posible. El objetivo de esta revisión sistemática ayudará a tener información de cuáles son las características importantes al momento de desarrollar esta patología y por ende elegir la herramienta con mayores posibilidades reproducibles de la enfermedad todo esto basado en la hipótesis dopaminérgica.

## **6. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los receptores dopaminérgicos involucrados en el desarrollo de la Esq en modelos animales?

### **6.1 Objetivos**

- Identificar la relación de los receptores dopaminérgicos en modelos animales.

### **6.2 Objetivos específicos**

- Identificar las relaciones de los receptores dopaminérgicos con la sintomatología positiva, negativa o cognitiva respectivamente.
- Identificar los receptores dopaminérgicos relacionados con distintas pruebas conductuales

## **7. Metodología**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. Dicha revisión se basó en los trabajos de Giaro-Goris (2008) y Manterola (2013), Los cuales indican la importancia de la información relevante del campo, con los criterios de inclusión y exclusión que se expondrán más adelante. Por las características de la revisión sistemática dichos criterios de búsqueda fueron cualitativos y cuantitativos. Este trabajo comparó la información de los artículos más destacados. Además, este trabajo se basó en el método aportado por Hanji (2017). La cual se describirá brevemente:

1. Definir la pregunta de investigación: eso incluye definir la enfermedad de interés y se debe usar un constructo teórico amplio.
2. Definir la población a examinar y las variables de interés: se deben revisar los estudios que midan tanto las variables explicativas como las de respuesta.
3. Delimitar los resultados particulares que son de interés (criterios de inclusión y exclusión): Siempre están relacionados a la definición del problema y la población objetivo: Son multifactoriales. Límites extremadamente definidos nos lleva a sesgos de selección. Límites muy amplios nos llevan a una interpretación de los datos difícil. La elección de los estudios involucra un cierto grado de subjetividad.

El sesgo de publicación siempre está presente, por la naturaleza de los trabajos, se eligen solo los que están publicados. Podrán aparecer sesgos que no se tenían planteados.

4. La presentación de resultados deber ser una evaluación descriptiva a manera de resumen. Además de, estructurar la información disponible orientada a responder la pregunta específica.
5. Se puede llevar a cabo el uso de metaanálisis siempre y cuando los estudios permitir realizar las estadísticas necesarias para el trabajo (por las características de los trabajos revisados no se pudo realizar un metaanálisis).
6. La redacción de las conclusiones y las limitaciones debe orientarse en la interpretación de los resultados obtenidos y las implicaciones en futuras investigaciones.

## **8. Criterios de búsqueda**

Los criterios de búsqueda se basaron en contestar la pregunta de investigación: la relación de los distintos receptores dopaminérgicos y los modelos animales relacionados a ésta, tomando en cuenta a los receptores D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>. Se realizó la búsqueda de información en las bases de datos:

- PubMed
- ScienceReserch
- Redalyc
- ScienceDirect
- Springer
- Dialnet

Se usó en la búsqueda palabras clave y sus diferentes combinaciones con mayores artículos que se relacionan con la hipótesis dopaminérgica y los diferentes modelos animales y los distintos receptores dopaminérgicos:

- Schizophrenia
- Animal model
- Dopamine
- Dopamine receptor D1
- Dopamine receptor D2
- Dopamine receptor D3
- Dopamine receptor D4
- Dopaminergic hypothesis
- Positive symptoms
- Negative symptoms
- Cognitive symptoms

### **8.1 Criterios de inclusión y exclusión**

Inclusión:

- Artículos publicados a partir de 1990
- Artículos solo en idioma inglés
- Artículos publicados usando como modelo a la rata, ratón o primate
- Modelos genéticos
- Modelos farmacológicos
- Modelos del desarrollo

Exclusión:

- Artículos publicados mayores a 30 años

- Artículos diferentes al idioma inglés
- Artículos que usen modelos humanos
- Animales diferentes a la rata, ratón o primate
- Artículos de revisión.

Se diseñó la revisión sistemática para determinar la relación de los receptores dopaminérgicos a modelos animales que desarrollan Esq en rata, ratón o primate. Se realizó una búsqueda en las bases de datos, PubMed, ScienceDirect, Redalyc ScienceReserch, Dialnet, Redalyc y Springer. La búsqueda de los artículos en las bases descritas en el apartado de metodología, se usaron las palabras clave: Schizophrenia OR/AND Animal Model OR/AND Dopamine OR/AND Dopamine receptor OR/AND Dopamine receptor D1 OR/AND Dopamine receptor D2 OR/AND Dopamine receptor D3 OR/AND Dopamine receptor D4 OR/AND Dopaminergic hypothesis.

Los resultados de las diferentes combinaciones se presentan en la tabla 2 donde se puede observar la gran cantidad de información que se obtiene con la búsqueda de solo dos criterios, por lo que se usó una búsqueda con la mayor cantidad de criterios para disminuir la cantidad de artículos.

palabras clave	ScienceDirect	pubmed	ScienceReserch	Dialnet	Redalyc	Springer
schizophrenia,	185377	146732	4918	2853	1800	711
schizophrenia, animal model	47413	5368	3675	55	10	43377
schizophrenia, dopamine	3467	466	2419	21	0	761

Tabla 2.: Búsqueda con dos palabras

Se realizó una búsqueda más exhaustiva en las bases de datos ScienceDirect y PubMed por tener la mayor cantidad de información En caso de incluir solo un receptor y con tres palabras clave de búsqueda, los resultados fueron muy variados Tabla 3:

Palabras clave	Articulos
"D1, schizophrenia, animal model"	1,951
"D2, schizophrenia, animal model"	3,419
"D3, schizophrenia, animal model"	940
"D3, schizophrenia, animal model"	655

Tabla 3.: búsqueda por tres condiciones

En el caso de la base de datos ScienceDirect se encontraron 675 resultados con las palabras clave: “D1, D2, D3, D4, schizophrenia, animal model”, en el caso de PubMed esta misma lista de palabras arrojó una búsqueda de 5 resultados por ser mayor el número de artículos encontrados en ScienceDirect se optó una búsqueda exclusiva ScienceDirect. Se procedió a la lectura de los títulos de los 675 artículos encontrados, 33 cumplían con los criterios de inclusión en el abstract y 18 se eligieron por contar con los criterios de inclusión en la lectura detallada de cada artículo. A continuación, se describirá los artículos seleccionados agrupados por el receptor estudiado en cada investigación.

## **9. Discusión de los trabajos (Resultados)**

Los receptores dopaminérgicos juegan, sin duda, un papel importante en la sintomatología de la Esq. A continuación, se describirá brevemente la evidencia encontrada, así como los detalles importantes de ésta y la metodología empleada (Tabla 4).

La tarea de objeto novedoso y la relación con el receptor D<sub>1</sub> han sido estudiadas en ratas mediante el modelo farmacológico con fenilciclohexilpiperidina PCP ya que produce déficits cognitivos similares a los observados en pacientes con Esq. McLean (2009) usaron este modelo en el que un grupo tratado con un agonista selectivo al receptor D<sub>1</sub> (SKF38393), el cual tenía como objetivo mejorar el desempeño mediante la activación de este receptor, ellos concluyeron que la administración de SKF38393 generaba una mejora en el desempeño de la tarea de objeto novedoso en animales tratados con PCP. Estos animales eran capaces de discriminar objetos conocidos de los que no lo son.

Nakako y colaboradores (2013), desarrollaron un modelo en primates con deterioro cognitivo similar a la Esq inducido por la administración de ketamina para probar si el agonista a D<sub>1</sub> (SKF81297) fue eficaz contra el deterioro cognitivo en una prueba por computadora. Probaron que el efecto de SKF81297 era capaz de mejorar las tareas cognitivas de los primates tratados con ketamina. Además, encontraron que el modelo de ketamina puede ser usado para detectar fármacos que mejoran la puntuación en la tarea que ellos desarrollaron mediante agonistas D<sub>1</sub>.

Barnes y su grupo (2016), usaron una prueba atencional en ratas, para medir una de las capacidades cognitivas relacionadas a la Esq en el modelo de PCP, usando SKF38393 como agonista. Encontraron que este modelo era capaz de alterar la tarea atencional en ratas de manera negativa y mediante la ingesta de SKF38393 es posible mejorar parcialmente las puntuaciones de los animales tratados. Es decir, la ingesta de SKF38393 no mejoraba todas las capacidades atencionales que media la prueba, si no las tareas atencionales relacionadas con una señal específica y cometían errores cuando la señal no era presentada.

Grimm y otros (2018) realizaron un trabajo en ratones Knockout (KO) al receptor D<sub>2</sub> a los cuales se les dio anfetamina. Los animales tratados mostraban características conductuales aumentadas en el campo abierto y reconocimiento al objeto novedoso. Sin embargo, tenían un peor desempeño en la tarea de laberinto en T, y pruebas relacionadas con la memoria espacial y de trabajo. Descubrieron que la conducta de hiperlocomoción en el campo abierto fue resistente al antagonismo del receptor D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, pero sensible al agonista mGluR<sub>2</sub>. También, mostraron una reducción en tareas relacionadas con la memoria de trabajo, pero la memoria espacial y relacionada con el objeto se mantuvo intacta esta relación está ligada con la actividad hipocampal desregular en ratones KO. Concluyen que estos ratones tienen muchas características combinadas, de las que otros modelos carecen gracias a la eliminación del receptor D<sub>2</sub> y puede ser usado para detectar cambios conductuales y morfológicos como modelo animal de Esq.

Meltzer y su grupo (2019) buscó la contribución del receptor D<sub>1</sub> en esta misma tarea al objeto novedoso, mediante micro diálisis en la corteza prefrontal (CPF). Midieron la cantidad de acetilcolina liberada por la activación del receptor D<sub>1</sub>. En este trabajo usaron ratones KO para expresar el receptor D<sub>1</sub> en el modelo de PCP. Administraron dos agonistas selectivos a D<sub>1</sub>; SKF38393 y SKF82958, además de otro fármaco, un inhibidor a la acetilcolinesterasa. Concluyen que la combinación de un agonista selectivo a D<sub>1</sub> y un inhibidor de la acetilcolinesterasa tienen una mejoría igual a los controles confirmando que el receptor D<sub>1</sub> en ratones modificados está relacionado de manera directa con la tarea de objetos novedosos, mediado por la CPF.

Hasbi y colaboradores (2020) realizaron el trabajo relacionado a un heterómero D<sub>1</sub>-D<sub>2</sub> en un modelo de ingesta de cocaína en rata y mono sobre 19 zonas cerebrales. Los hallazgos más importantes fueron la sobre expresión de hasta 40% en la corteza piriforme, 35% en la corteza orbitofrontal, 31% en la capa del núcleo accumbens, 30% claustrum, 22% en la sustancia negra, 21% en el núcleo accumbens. En la amígdala y en la región infralímbica de la CPF medial fue menor o igual a 20%. Concluyen que el heterómero D<sub>1</sub>-D<sub>2</sub> en el cerebro depende de la expresión regional local y la única diferencia entre especie fue la zona del cuerpo estriado donde hay mayor abundancia en primates no humanos que en ratas. La evidencia anterior sugiere un papel biológico evolutivo para el heterómero D<sub>1</sub>-D<sub>2</sub> en una función superior del SNC.

Kafka y Corbett (1996) en un modelo de rata demostraron que un agonista selectivo adenosina tipo 1 (ciclohexaladosina) y un agonista a adenosina tipo 2A (fenitralamino) logran regular la conducta de escalar y catalepsia inducida por la administración de apomorfina, similar a la observada por el haloperidol un antagonista a D<sub>2</sub>, concluyen que los agonistas al receptor de adenosina bloquean los comportamientos de manera similar a los antagonistas del receptor de DA por medio del receptor D<sub>2</sub>.

Sams-Dodd (1998) describieron la capacidad de los agonistas y antagonistas de la DA en el modelo de PCP en la tarea de campo abierto e interacción social. Usaron un antagonista D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>, un antagonista D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub>; y un agonista D<sub>2</sub>, encontraron que los fármacos antagonistas mejoraban el desempeño de los animales de manera selectiva a la tarea de interacción social o campo abierto, pero no los agonistas. Además, la conducta era dosis dependiente. Concluyen que el sistema D<sub>1</sub> tiene un papel modulador en las conductas de interacción social y los agonistas afines a los receptores de la familia D<sub>2</sub> tienen una relación con la conducta motriz en el campo abierto y con las estereotipias en este mismo modelo.

Doopertère y colaboradores (2007) administraron ketamina y anfetamina y evaluaron el perfil de comportamiento en ratones en el campo abierto y tambor giratorio, de F15063 como posible antipsicótico atípico antagonista de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub>, con alta afinidad al receptor 5TH<sub>1A</sub>. En un modelo animal de campo abierto y el tambor giratorio inducido por anfetamina o ketamina, encontraron que el F15063 era capaz de

regular tanto la conducta en ambas pruebas conductuales, como en ambos modelos de ketamina y metilfenidato, todo esto sin generar la conducta de catalepsia en los ratones. Concluyen que los efectos conductuales inducidos por F15063 son compatibles con el bloqueo del receptor D<sub>2</sub> y que esto es posible por una combinación entre D<sub>2</sub> y agonismo del receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

Almeida y otros (2010) desarrollaron un trabajo donde hipotetizaron que la Esq se caracteriza por una disfunción de las células candelabros de parvalbúmina y calbindina (interneuronas inhibitoras presentes en todo el córtex cerebral) en primates. Determinaron la prevalencia de ARNm del receptor D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub> de la CPF. Encontraron que el receptor D<sub>2</sub> se expresa en la capa V de la CPF, mientras que el receptor D<sub>4</sub> en todas las capas de la CPF excepto en la capa I, también, observaron la presencia del receptor D<sub>4</sub> fue significativamente mayor que D<sub>2</sub> en ambas poblaciones, concluyen que la presencia de D<sub>4</sub> podría mediar las conductas de la enfermedad por su mayor prevalencia.

Huang y otros (2012) establecieron un modelo de rata con la ingesta crónica PCP en el modelo de interacción social y campo abierto, usando epideprida un trazador radiado con gran afinidad a los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>. Con el propósito de observar alteraciones de estos receptores en zonas estriatales y extraestriatales de cerebro de la rata. Los animales tratados con MK-801 mostraban una alteración conductual en ambas pruebas. Mediante una tomografía por emisión de positrones encontraron que los animales presentaban una disminución en la presencia de los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> en el estriado, hipotálamo y el mesencéfalo con una reducción de 41%. Concluyen que la epideprida es un trazador útil para revelar las alteraciones de la unión del receptor D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> en el modelo de Esq con PCP.

Pérez y Lodge (2012) examinaron el sistema del receptor D<sub>2</sub> disfuncional en un modelo de campo abierto. Demostraron que las ratas tratadas con acetato de metilazoximetanol fármaco que se usa para desarrollar un modelo animal de Esq es capaz de alterar la conducta en el campo abierto y mediante un estudio de campo se registró la actividad neuronal dopaminérgica para observar el área tegmental ventral (ATV). Además, usaron una PCR para observar la expresión de los receptores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>. Encontraron que la presencia de D<sub>3</sub> era menor que D<sub>2</sub> en el núcleo accumbens. Además, indican que es

probable que los efectos de los medicamentos antipsicóticos varíen según el estado del sistema de la DA y la expresión de los receptores de tipo D<sub>2</sub>. Debido a una respuesta fisiológica cualitativamente diferente a ligandos selectivos del receptor D<sub>2</sub>.

Simpson y colaboradores (2014) se preguntaron si un aumento de D<sub>3</sub> en el cuerpo estriado podría producir fenotipos similares a la Esq, para ello generaron un modelo transgénico de sobreexpresión de D<sub>3</sub> selectivamente en el estriado. Los ratones fueron sometidos a una extensa batería de pruebas de comportamiento que se usan en modelos animales de Esq. Utilizaron la técnica PCR para cuantificar el efecto de la sobreexpresión de D<sub>3</sub> y de los receptores D<sub>1</sub> en el cuerpo estriado. Encontraron que los ratones con sobreexpresión de D<sub>3</sub> no muestran anomalías en las funciones conductuales básicas ni en las pruebas cognitivas, pero muestran un déficit en la prueba de evitación inhibitoria. Esto se asoció con una reducción en la unión del ligando D<sub>1</sub> estriatal.

Gou y otros (2017) usaron el fármaco YQA31 un antagonista al receptor D<sub>3</sub> con afinidad parcial a 5HT<sub>1A</sub> en un modelo de ingesta de MK801 en ratones KO para el receptor D<sub>3</sub>, en la prueba de campo abierto y reconocimiento de objeto novedoso. Encontraron que YQA31 inhibió significativamente la hiperlocomoción inducida por MK801 y el reconocimiento de objetos novedosos. Además, observaron que el efecto de YQA31 en la conducta de hiperlocomoción no se revirtió por la desactivación del receptor D<sub>3</sub>, con estos resultados demuestran los diferentes roles de los receptores D<sub>3</sub> y 5-HT<sub>1A</sub> en los efectos antipsicóticos de YQA31. El receptor D<sub>3</sub> y 5-HT<sub>1A</sub> contribuyeron a los efectos de YQA31 sobre la inhibición del déficit de reconocimiento de objetos novedosos inducido por MK801 y el receptor D<sub>3</sub> mediaba el efecto inhibitor de YQA31 sobre la hiperlocomoción inducida por MK-801.

Boeckler y otros (2004) realizaron un estudio de un agonista selectivo al receptor D<sub>4</sub> (FAUC 213) a tres dosis (baja, media y alta) para observar su acción antipsicótica en tres modelos conductuales inducido por anfetaminas, test de inhibición de propulsión, test de catalepsia en una barra y campo abierto. Además, usaron la técnica de cromatografía líquida para medir la cantidad de DA extracelular, encontraron que la dosis más alta fue la única capaz de regular la conducta en el campo abierto y conducta de repulsión, pero no encontraron evidencia que FAUC 213 tuviera efecto en el test de catalepsia por el

componente D<sub>4</sub> en esta conducta, con la técnica de cristalografía líquida observaron que las zonas con mayor cantidad de DA eran el núcleo accumbens y el estriado, concluyen que FAUC 213 con su gran afinidad a D<sub>4</sub> podría ser usado como modelo de fármacos antipsicóticos atípicos.

Barrientos (2019) observaron la actividad del receptor D<sub>4</sub> en el núcleo reticular talámico en rata por medio de agonistas y antagonistas D<sub>4</sub> usando una técnica electrofisiológica. Observaron la actividad de disparo de estas neuronas. Encontraron que los fármacos agonistas D<sub>4</sub> activan de manera directa los disparos mientras que el antagonista a D<sub>4</sub> los disminuyen, también realizaron la destrucción ipsilateral de las vías dopaminérgicas que controlan el núcleo reticular talámico que está mediado por el receptor D<sub>4</sub> para ver la influencia de este receptor en el núcleo reticular talámico sobre la actividad electrofisiológica de dicho núcleo. Estos resultados mostraron dos patrones de aumento, disparo tónico y una actividad de disparo mixto. Concluyen que la actividad regulada del núcleo reticular talámico está ajustada en su mayoría por receptores D<sub>4</sub>.

Liao y Chen (2021) pusieron a prueba la hipótesis de la relación del receptor D<sub>4</sub> y la respuesta motora en animales desensibilizados a metanfetamina, mediante ratones KO al transportador de DA y animales tratados con clozapina, encontraron que el tratamiento crónico con metanfetamina induce la sensibilización del comportamiento en roedores. Además, encontraron que la clozapina suprimió tanto el inicio como la expresión de la sensibilización conductual por metanfetamina, así como la hiperactividad de los ratones KO. Concluyen que el receptor D<sub>4</sub> en el sistema mesolímbico no participa en la sensibilización conductual generada por metanfetamina. Por lo tanto, las dianas moleculares distintas a D<sub>4</sub> deben priorizarse en el desarrollo de terapias futuras para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos dependientes de la actividad dopaminérgica elevada.

<b>Autores</b>	<b>Modelo</b>	<b>Técnicas o pruebas</b>	<b>Receptores</b>
McLean (2009)	PCP en rata	Objeto Novedoso	D1
Nakako (2013)	Ketamina en Mono	Por computadora	D1
Barnes (2016)	PCP en rata	Atencional	D1
Grimm (2018)	Ratones KO a D2	Campo abierto Objeto novedoso Memoria espacial Memoria de trabajo	D1 y D2
Meltzer (2019)	Raton expresa D1	Objeto Novedoso Micro dialisis en CPF	D1
Hasbi (2020)	Cocaína en rata	Co-inmunoprecipitación	Heteromero D1-D2
Kafka y Corbett (1996)	Apomorfina en rata	Catalepsia Rotorod Campo abierto	D2
Sams-Dodd (1998)	PCP en rata	Interacción social Campo abierto	D2, D3 Y D4
Kapur (2002)	Isomero de clozapina en rata	Catalepsia Inmunohistoquímica	D2 y D4
Dooptère et al (2007)	Anfetemina o ketamina en rata	Campo abierto Rotorod	D2, D4 y 5HT1A
Almeida (2010)	Mono	Hibridación In situ	D2 y D4 Interneuronas Parvalbúmina y Calbidina
Huang (2012)	PCP en rata	Tomografía por emision de positrones	D2 Y D4
Pérez y Lodge (2012)	Acetato de metilazoximetanol en rata	Campo abierto Registro electrofisiológico	D2, D3 Y D4
Simpson (2014)	Raton sobre expresa D3	Bateria amplia conductual PCR	D3 y 5HT1A
Gou (2017)	MK801 en rata	Campo abierto Objeto novedoso	D3 y 5HT1A
Boeckler (2004)	Anfetemina en rata	Inhibición de propulsión Catalepsia Campo abierto	D4
Barrientos (2019)	Rata	Electrofisiología	D4
Liao y Chen (2021)	Metanfetamina en ratones KO al transportador de dopamina	Campo abierto	D4

Tabla 4.: Resumen de los trabajos revisados

## 10. Limitaciones y conclusiones

El receptor D<sub>1</sub> tiene un modelo bastante establecido con PCP y ketamina donde se miden conductas relacionadas a la tarea de objeto novedoso y test atencionales en rata que son bastante acotados a este receptor. La evidencia mostrada indica que agonistas selectivos a D<sub>1</sub> tienen una capacidad de mejorar conductas inducidas por PCP o la ketamina (McLean, 2009; Nakako, 2013 y Barnes, 2016). Esta prueba de objeto novedoso está regulada por la activación del receptor D<sub>1</sub> mediante la activación de la CPF en ratones (Meltzer, 2019). Estos trabajos no indican si los derivados de las anfetaminas tienen el mismo efecto, es probable que el componente glutamatérgico juega un papel importante sobre la modulación del receptor D<sub>1</sub>, el cual debe generar más investigación sobre estos hallazgos.

El receptor D<sub>2</sub> fue el más estudiado, tiene relación con receptores a adenosina (Kafka y Corbett, 1996), se centra en una proporción menor al receptor D<sub>3</sub> en el núcleo accumbens y se relaciona con la prueba de campo abierto (Pérez, 2012). El estriado hipotálamo y el mesencéfalo tienen una reducción importante del receptor D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> (Huang, 2012). Para el heterómero D<sub>1</sub>-D<sub>2</sub> existe un aumento en la corteza piriforme, corteza orbitofrontal, núcleo accumbens, claustrum, sustancia negra, amígdala, y en la región infra límbica de la CPF medial (Hasbi, 2020), mientras el receptor D<sub>1</sub> modera pruebas de interacción social, el receptor D<sub>2</sub> regula conductas motoras (Sams-Dodd, 1998). Una disfunción del receptor D<sub>2</sub> genera alteraciones en la zona del hipocampo en ratones (Grimm, 2018). El receptor D<sub>2</sub> tiene una relación directa entre los síntomas positivos y su activación. Sin embargo, este componente está sujeto a variables de ingesta de distintos fármacos, ubicación y su interacción con otros receptores en diferentes escalas que lo hace un trabajo complicado por las variables tan amplias que lo relacionan a la enfermedad en diferentes grados.

La sobre expresión de D<sub>3</sub> como generador de conductas en modelos de Esq no ha probado ser muy efectiva (Simpson, 2014). En la prueba de campo abierto y objeto novedoso, mediante la ingesta de MK801, se ha encontrado una relación del receptor D<sub>3</sub> y el receptor 5-HT<sub>1A</sub> (Gou, 2017), posiblemente porque MK801 activa otros receptores diferentes a D<sub>3</sub>. Este receptor a pesar de pertenecer a la familia D<sub>2</sub> no ha mostrado

relevancia con relación a la Esq probablemente por su ubicación en zonas distinta a la de sus primos que son el D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub>, faltaría buscar si esto es de relevancia para la generación de Esq en otros modelos animales distintos a ratón, rata o primate.

En el caso de los receptores dopaminérgicos D<sub>4</sub> los fármacos atípicos necesitan una afinidad baja a D<sub>2</sub> y alta a D<sub>4</sub> para sus aplicaciones terapéuticas (Kappur, 2020). También, fármacos como F15063, con afinidad baja a D<sub>2</sub> y alta afinidad a D<sub>4</sub> y 5-HT<sub>1A</sub> reduce conductas generadas en los modelos ketamina y anfetamina en ratas (Doovertère 2007). En monos la presencia del receptor D<sub>4</sub> es mayor en la CPF (Almeida, 2010) y la actividad regulada del núcleo reticular talámico está ajustada en su mayoría por receptores D<sub>4</sub> (Barrientos, 2019). Estos dos últimos estudios podrían explicar la razón por la que el receptor D<sub>4</sub> constituye un blanco terapéutico de interés para el desarrollo de antipsicóticos atípicos. Sin embargo, el blanco farmacológico de los síntomas negativos está muy relacionado a este receptor, por su afinidad con la clozapina. No se ha encontrado cual es la relación exacta del por qué D<sub>4</sub> siendo muy parecido a D<sub>2</sub> tiene un componente conductual muy distinto, no existen modelos animales que puedan diferenciar estos componentes, se podría realizar un trabajo en donde se apliquen pruebas de carácter anímico en los diferentes modelos animales para tratar de dilucidar estas incógnitas.

Para esta revisión sistemática se encontró una robusta investigación sobre los receptores dopaminérgicos y su correspondiente hipótesis, teniendo un sustento teórico muy alto, los receptores más estudiados fueron los D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, y D<sub>4</sub> con menos evidencia fue el receptor D<sub>3</sub>. Los fármacos más usados en los modelos animales de Esq fueron: Metanfetamina, PCP, MK801, cocaína y apomorfina. Estos fármacos tienen una validez bastante sólida. Las pruebas conductuales más utilizados fueron el modelo de campo abierto, test de inhibición a la propulsión, laberinto en T o Y, interacción social, por mencionar los más importantes. Una amplia gama de técnicas de imagen, inmunohistoquímica, registro de campo cerebral, afinidad farmacológica, etc. Todos estos estudios fueron basados en la hipótesis dopaminérgica la cual hasta la fecha tiene la mayor investigación en modelos animales y humanos.

Es importante recalcar que la búsqueda del receptor D<sub>5</sub> no está relacionado con la Esq, a pesar de que su primo el receptor D<sub>1</sub> perteneciendo a la misma familia no tiene una

relación con la enfermedad, probablemente este receptor por sus características y ubicación lo hacen irrelevante para la aparición o mediación de los distintos síntomas, pero no se puede descartar del todo sin trabajos que ayuden a confirmar dicha idea.

## 11. Referencias

- Aguirre, A., Apiquián, R., Fresán, A., y Cruz-Fuentes, C. (2007). Association analysis of exon III and exon I polymorphisms of the dopamine D4 receptor locus in Mexican psychotic patients. *Psy Res*, 153(3), 209-215.
- Almeida, J. y Mengod, G., (2010). D2 and D4 dopamine receptor mRNA distribution in pyramidal neurons y GABAergic subpopulations in monkey prefrontal cortex: implications for schizophrenia treatment. *Neuroscience*, 170(4),1133-1139.
- American Psychiatric Association. (2013). Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. En A. P. Association, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. (49-70). Arlington: Asociación Americana de Psiquiatría.
- Antunes, M., y Biala, G. (2011). The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive Processing*, 13(2), 93-110.
- Bahena-Trujillo, R., Flores, G. y Arias-Montaña, J., (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomed*, 11, 39-60.
- Barnes, S., Young, J., Bate, S. y Neill, J., (2016). Dopamine D1 receptor activation improves PCP-induced performance disruption in the 5C-CPT by reducing inappropriate responding. *BehavBrain Res*, 300, 45-55.
- Barrientos, R., Alatorre, A., Martínez-Escudero, J., García-Ramírez, M., Oviedo-Chávez, A., Delgado, A. y Querejeta, E., (2019). Effects of local activation and blockade of dopamine D4 receptors in the spiking activity of the reticular thalamic nucleus in normal and in ipsilateral dopamine-depleted rats. *Brain Res*, 1712, 34-46.
- Bányai, M., Diwadkar, V., y Érdi, P. (2011). Model-based dynamical analysis of functional disconnection in schizophrenia. *Neuroimage*, 58(3), 870-877.
- Beaulieu, J. y Gainetdinov, R., (2011). The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharma Rev*, 63(1), 182-217.
- Biagianti, B., Fisher, M., Brandrett, B., Schlosser, D., Loewy, R., Nahum, M., y Vinogradov, S. (2019). Development and testing of a web-based battery to remotely assess cognitive health in individuals with schizophrenia. *Sch Res*, 208, 250-257.
- Boeckler, F., Russig, H., Zhang, W., Löber, S., Schetz, J., Hübner, H., Ferger, B., et al., (2004). FAUC 213, a highly selective dopamine D4 receptor full antagonist, exhibits atypical antipsychotic properties in behavioural and neurochemical models of schizophrenia. *Psychopharma*, 175(1).

Bouet, V., Freret, T., Schumann-Bard, P., y Boulouard, M. (2018). Novel Object Recognition Test in Rodents: *Handbook Of Object Novelty Recognition*, 391-402.

Berke, J., (2018). What does dopamine mean?. *Nature Neuroscience*, 21(6), 787-793.

Björklund, A., y Dunnett, S. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends In Neurosciences*, 30(5), 194-202.

Bouet, V., Percelay, S., Leroux, E., Diarra, B., Léger, M., Delcroix, N., Andrieux, A., et al., (2021). A new 3-hit mouse model of schizophrenia built on genetic, early and late factors. *Sch Res*, 228, 519-528.

Bromet, E., y Fennig, S. (1999). Epidemiology and natural history of schizophrenia. *Bio Psych*, 46(7), 871-881.

Buchsbaum, M., Yang, S., Hazlett, E., Siegel, B., Germans, M., Haznedar, M., O'Flaithbheartaigh, S., et al., (1997). Ventricular volume and asymmetry in schizotypal personality disorder and schizophrenia assessed with magnetic resonance imaging. *Sch Res*, 27(1), 45-53.

Buwalda, B., Geerdink, M., Vidal, J., y Koolhaas, J. (2011). Social behavior and social stress in adolescence: A focus on animal models. *Neuroscience & Biobehavioral Rev*, 35(8), 1713-1721.

Campos-Rodriguez, U., Cano-Cruz, M., y Saldivar-González, J. (2009). Differential effect of clozapine and haloperidol on rats treated with methylphenidate in the open field test. *Proceedings of the Western Pharma Society*, 52, 63-66.

Cella, M., Preti, A., Edwards, C., Dow, T., y Wykes, T. (2017). Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: A network meta-analysis. *Clin Psych Rev*, 52, 43-51.

Chakravarthy, S., Balasubramani, P., Mandali, A., Jahanshahi, M. y Moustafa, A., (2018). The many facets of dopamine: Toward an integrative theory of the role of dopamine in managing the body's energy resources. *Physiology & Behavior*, 195, 128-141.

Chapillon, P., Lalonde, R., Jones, N., y Caston, J. (1998). Early development of synchronized walking on the rotorod in rats. *BehavBrain Res*, 93(1-2), 77-81.

Cheslack-Postava, K., y Brown, A. (2021). Prenatal infection and schizophrenia: A decade of further progress. *Sch Res*.

Clair, D. y Lang, B., (2021). Schizophrenia: a classic battle ground of nature versus nurture debate. *Sci Bulletin*, 66(10), 1037-1046.

Comim, C., Silva, N., Patrício, J., Palmas, D., Mendonça, B., y Bittencourt, M. et al. (2015). Effect of sepsis on behavioral changes on the ketamine-induced animal model of schizophrenia. *Journal Of Neuroimmunology*, 281, 78-82.

- Demin, K., Meshalkina, D., Volgin, A., Yakovlev, O., de Abreu, M., y Alekseeva, P. et al. (2019). Developing zebrafish experimental animal models relevant to schizophrenia. *Neuroscience y Biobehavioral Rev*, 105, 126-133.
- Dean, B. y Scarr, E., (2020). Muscarinic M1 and M4 receptors: Hypothesis driven drug development for schizophrenia. *Psych Res*, 288, p.112989.
- Dietz, A., Goldman, S. y Nedergaard, M., (2020). Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. *The Lancet Psych*, 7(3), 272-281.
- De Oliveira, L., dos S. Spiazzi, C., Bortolin, T., Canever, L., Petronilho, F., y Gonçalves Mina, F. (2009). Different sub-anesthetic doses of ketamine increase oxidative stress in the brain of rats. *Progress In Neuro-Psychopharma And Biol Psych*, 33(6), 1003-1008.
- Depoortère, R., Bardin, L., Auclair, A., Kleven, M., Prinssen, E., Colpaert, F., Vacher, B. y Newman-Tancredi, A., (2007). F15063, a compound with D2/D3 antagonist, 5-HT1A agonist and D4 partial agonist properties: (II) Activity in models of positive symptoms of schizophrenia. *British Journal of Pharma*, 151(2), 253-265.
- Duncan, G., Moy, S., Knapp, D., Mueller, R., y Breese, G. (1998). Metabolic mapping of the rat brain after subanesthetic doses of ketamine: potential relevance to schizophrenia. *Brain Res*, 787(2), 181-190.
- Ennaceur, A., y Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res*, 31(1), 47-59.
- Ennaceur, A., y Meliani, K. (1992). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. III. Spatial vs. non-spatial working memory. *Behav Brain Res*, 51(1), 83-92.
- Farr, T., Liu, L., Colwell, K., Wishaw, I., y Metz, G. (2006). Bilateral alteration in stepping pattern after unilateral motor cortex injury: A new test strategy for analysis of skilled limb movements in neurological mouse models. *Journal Of Neuroscience Methods*, 153(1), 104-113.
- Feifel, D., y Shilling, P. (2017). Modeling Schizophrenia in Animals. En D. Feifel, y P. Shilling, *Animal Models for the Study of Human Disease* (587-609). Oregon: Elsevier.
- Felmer, A., Janson, M., Summers, K. y Wallace, L., (2019). Extracellular dopamine kinetic parameters consistent with amphetamine effects. *Synapse*, 73(12).
- Fisher, R., Levine, M., Sibley, D., y Ariano, M. (1994). D, Dopamine Receptor Protein Location: Golgi Impregnation-Gold Toned and Ultrastructural Analysis of the Rat *Neostriatum*. 551-564.
- Fletcher, P., y Frith, C. (2008). Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nature Rev Neuroscience*, 10(1), 48-58.

Foley, C., Corvin, A. y Nakagome, S., (2017). Genetics of Schizophrenia: Ready to Translate?. *Current Psych Reports*, 19(9).

Galvanho, J., C. Manhães, A., C. Carvalho-Nogueira, A., de M. Silva, J., C. Filgueiras, C., y Abreu-Villaça, Y. (2020). Profiling of behavioral effects evoked by ketamine and the role of 5HT2 and D2 receptors in ketamine-induced locomotor sensitization in mice. *Progress in Neuropsychopharma Bio Psych*, 97 (8), 1-13.

Gaytan, O., Ghelani, D., Martin, S., Swann, A., y Dafny, N. (1996). Dose response characteristics of methylphenidate on different indices of rats' locomotor activity at the beginning of the dark cycle. *Brain Res*, 727, 13-21.

García-Mieres, H., Lundin, N., Minor, K., Dimaggio, G., Popolo, R., Cheli, S., y Lysaker, P. (2020). A cognitive model of diminished expression in schizophrenia: The interface of metacognition, cognitive symptoms and language disturbances. *Journal Of Psy Resh*, 131, 169-176.

Geyer, M. A., y Markou, A. (2017). Animal Models of Psychiatric Disorders. En M. A. Geyer, y A. Markou, *Psychofarmacology: The Fourth Generation of Progress (787-798)*. New YORK: Raven Press.

Giraldo-Chica, M., Rogers, B., Damon, S., Landman, B., y Woodward, N. (2018). Prefrontal-Thalamic Anatomical Connectivity and Executive Cognitive Function in Schizophrenia. *Bio Psych*, 83(6), 509-517.

Gou, H., Sun, X., Li, F., Wang, Z., Wu, N., Su, R., Cong, B. y Li, J., (2017). The antipsychotic-like effects in rodents of YQA31 involve dopamine D3 and 5-HT1A receptor. *Pharma Reports*, 69(6), 1125-1130.

Grimm, C., Aksham, S., Schulz, S., Teutsch, J., Sicinski, P., Liss, B. y Kätzel, D., (2018). Schizophrenia-related cognitive dysfunction in the Cyclin-D2 knockout mouse model of ventral hippocampal hyperactivity. *Translational Psych*, 8(1).

Guerrin, C., Doorduyn, J., Sommer, I., y de Vries, E. (2021). The dual hit hypothesis of schizophrenia: Evidence from animal models. *Neuroscience & Biobehavioral Rev*, 131, 1150-1168.

Guirao-Goris, J.A; Olmedo Salas, A; Ferrer Ferrandis, E. (2008) El artículo de revisión. Revista Iberoamericana de Enfermería Comunitaria, 1, 1, 6. Disponible en <http://revista.enfermeriacomunitaria.org/articuloCompleto.php?ID=7> consultado el: 28 de octubre de 2020

Hanji, M., (2017). *Meta-Analysis In Psych Res*. 9a ed. Nueva Jersey: 2017, 2-46.

Hanif, F., Amir, Q., Washdev, W., Bilwani, F., Simjee, S. y Haque, Z., (2021). A Novel Variant in Dopamine Receptor Type 2 Gene is Associated with Schizophrenia. *Arch of Med Res*, 52(3), 348-353.

Hasbi, A., Sivasubramanian, M., Milenkovic, M., Komarek, K., Madras, B. y George, S., (2020). Dopamine D1-D2 receptor heteromer expression in key brain regions of rat and higher species: Upregulation in rat striatum after cocaine administration. *Neurobiology of Disease*, 143, p.105017.

- Hoshino, S., Takahashi, R., Mieno, K., Tamatsu, y., Azechi, H., Ide, K., y Takahashi, S. (2020). The Reconfigurable Maze Provides Flexible, Scalable, Reproducible, and Repeatable Tests. *Science*, 23(1), 100787. doi: 10.1016/j.isci.2019.100787
- Howes, O., McCutcheon, R., Owen, M. y Murray, R., (2017). The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Bio Psych*, 81(1), 9-20.
- Hornoiu, I., Gigg, J., y Talmi, D. (2020). Quantifying how much attention rodents allocate to motivationally-salient objects with a novel object preference test. *Behav Brain Res*, 380, 112389.
- Huang, Y., Shih, J., Chang, K., Huang, C., Wu, Y. y Chen, C., (2012). Epidepride neuroimaging of dopamine D2/D3 receptor in chronic MK-801-induced rat schizophrenia model. *Nuclear Med and Bio*, 39(6), 826-832.
- Jaafari suha, A., Hosseinmardi, N., y Janahmadi, M. (2022). Spatial working memory is disparately interrelated with social status through different developmental stages in rats. *Behav Brain Res*, 416, 113547.
- Jann, M., Grimsley, S., Gray, E. y Chang, W., (1993). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clozapine. *Cli Pharmacokinetics*, 24(2), 161-176.
- Jaber, M., Robinson, S., Missale, C. y Caron, M., (1996). Dopamine receptors and brain function. *Neuropharma*, 35(11), 1503-1519.
- Jones, C., Watson, D., y Fone, K. (2011). Animal models of schizophrenia. *British Journal Of Pharma*, 164(4), 1162-1194.
- Kafka, S. y Corbett, R., (1996). Selective adenosine A2A receptor/dopamine D2 receptor interactions in animal models of schizophrenia. *Euro Journal of Pharma*, 295(2-3), 147-154.
- Kaminska, K. y Rogoz, Z., (2015). The effect of combined treatment with risperidone and antidepressants on the MK-801-induced deficits in the social interaction test in rats. *Pharma Reports*, 67(6), 1183-1187.
- Kapur, S., McClelland, R., VanderSpek, S., Wadenberg, M., Baker, G., Nobrega, J., Zipursky, R. y Seeman, P., (2002). Increasing D2 affinity results in the loss of clozapine's atypical antipsychotic action. *Neuroreport*, 13(6), 831-835.
- Kegeles, L., Abi-Dargham, A., Zea-Ponce, Y., Rodenhiser-Hill, J., Mann, J., y Van Heertum, R. et al. (2000). Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Bio Psy*, 48(7), 627-640.
- Kendler, K., y Schaffner, K. (2011). The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: An Historical and Philosophical Analysis. *Philosophy, Psych, & Psy* 18 (1), 41-63.

- Khan, Z., Antonia Gutiérrez, R., Antonio Peñafiel, A., y De la Calle, A. (1998). Differential Regional and Cellular Distribution of Dopamine D2-Like Receptors: An Immunocytochemical Study of Subtype-Specific Antibodies in Rat and Human Brain. *The Journal of Comparative Neurology*, 402, 353-371.
- Klein, M., Battagello, D., Cardoso, A., Hauser, D., Bittencourt, J. y Correa, R., (2018). Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 39(1), 31-59.
- Koh, M., Shao, Y., Rosenzweig-Lipson, S., y Gallagher, M. (2018). Treatment with levetiracetam improves cognition in a ketamine rat model of schizophrenia. *Schizophrenia Res*, 193, 119-125.
- Kraeuter, A., Guest, P., y Sarnyai, Z. (2018). The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. *Methods In Molecular Biology*, 105-111.
- Kuniishi, H., Ichisaka, S., Yamamoto, M., Ikubo, N., Matsuda, S., y Futora, E. et al. (2017). Early deprivation increases high-leaning behavior, a novel anxiety-like behavior, in the open field test in rats. *Neuroscience Research*, 123, 27-35.
- Lei, G., Liu, F., Liu, P., Jiao, T., Yang, L., Chu, Z., Deng, L., Li, Y. y Dang, Y., (2020). Does genetic mouse model of constitutive Hint1 deficiency exhibit schizophrenia-like behaviors? *Schizophrenia Res*, 222, 304-318.
- Liao, I. y Chen, J., (2021). Lack of dopamine D4 receptor participation in mouse hyperdopaminergic locomotor response. *Behav Brain Res*, 396, p.112925.
- Lian, B., Gao, J., Sui, N., Feng, T., y Li, M. (2018). Object, spatial and social recognition testing in a single test paradigm. *Neurobiology Of Learning And Memory*, 152, 39-49.
- Liu, W. (2003). Association of APOE gene with schizophrenia in Chinese: a possible risk factor in times of malnutrition. *Schizophrenia Research*, 62(3), 225-230.
- Lori P. Montross, Sidney Zisook y John Kasckow (2005) Suicide Among Patients with Schizophrenia: A Consideration of Risk and Protective Factors, *Annals of Clinical Psych*, 17:3, 173-182.
- Lueptow, L. (2017). Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. *Journal Of Visualized Experiments*, (126).
- Manterola, C., Astudillo, P., Arias, E. y Claros, N., (2013). Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía Española*, 91(3), 149-155.
- Masis-Calvo, M., Schmidtner, A., de Moura Oliveira, V., Grossmann, C., de Jong, T., y Neumann, I. (2018). Animal models of social stress: the dark side of social interactions. *Stress*, 21(5), 417-432.
- Marcotte, E., Pearson, D. Y Srivastava, L., (2001). Animal models of schizophrenia: a critical review. *Psych Neurosci*, 26(5), pp.395-410.

Maric, N., Jovicic, M., Mihaljevic, M. y Miljevic, C., (2016). Improving Current Treatments for Schizophrenia. *Drug Development Res*, 77(7), 357-367.

Marshall M, Rathbone J. (2006). Early intervention for psychosis. *Cochrane Database, Syst Rev*;4):CD004718.

Mouri, A., 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, pp.61-74.

McCutcheon, R., Abi-Dargham, A. y Howes, O., (2019). Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends in Neurosciences*, 42(3), 205-220.

McLean, S., Idris, N., Woolley, M. y Neill, J., (2009). D1-like receptor activation improves PCP-induced cognitive deficits in animal models: Implications for mechanisms of improved cognitive function in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharma*, 19(6), 440-450.

Meltzer, H., Rajagopal, L., Matrisciano, F., Hao, J., Svensson, K. Y Huang, M., (2019). The allosteric dopamine D1 receptor potentiator, DETQ, ameliorates subchronic phencyclidine-induced object recognition memory deficits and enhances cortical acetylcholine efflux in male humanized D1 receptor knock-in mice. *Behav Brain Res*, 361, 139-150.

Morita, K., Miura, K., Fujimoto, M., Yamamori, H., Yasuda, Y., Kudo, N., Azechi, H., et al., (2019). Eye movement abnormalities and their association with cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Res*, 209, 255-262.

Mukherjee, A., Carvalho, F., Eliez, S. Y Caroni, P., (2019). Long-Lasting Rescue of Network and Cognitive Dysfunction in a Genetic Schizophrenia Model. *Cell*, 178(6), 1387-1402.

Murray, R., Bhavsar, V., Tripoli, G., y Howes, O. (2016). The Neurobiology of Schizophrenia. En T. Abel, y T. Nickl-Jockschat, Chapter 7 – The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Current Status (109-124). *Philadelphia: Academic Press*.

Murray, R., Paparelli, A., Morrison, P., Marconi, A. y Di Forti, M., (2013). What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis?. *American Journal of Med Gen Part B: Neuropsych Gens*, 162(7), 661-670.

Möller, H. (2007). Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. *European Psych*, 22(6), 380-386.

Möller, H. (2016). The Relevance of Negative Symptoms in Schizophrenia and How to Treat Them with Psychopharmaceuticals?. *Psychiatr Danub*.;28(4):435-440.

Möller, H., y Czobor, P. (2015). Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Arch Of Psych And Clinical Neuroscience*, 265(7), 567-578.

M Kane, J. (1995). Treatment of schizophrenia. *Lancet*, 346, 820-825.

Nakako, T., Murai, T., Ikejiri, M., Ishiyama, T., Taiji, M. y Ikeda, K., (2013). Effects of a dopamine D1 agonist on ketamine-induced spatial working memory dysfunction in common marmosets. *Behav Brain Res*, 249, 109-115.

Oliveras, I., Sánchez-González, A., Piludu, M., Gerboles, C., Río-Álamos, C., Tobeña, A., y Fernández-Teruel, A. (2016). Divergent effects of isolation rearing on prepulse inhibition, activity, anxiety and hippocampal-dependent memory in Roman high- and low-avoidance rats: A putative model of schizophrenia-relevant features. *Behav Brain Res*, 314, 6-15.

Penadés, R., Franck, N., González-Vallespí, L., y Dekerle, M. (2019). Neuroimaging Studies of Cognitive Function in Schizophrenia. *Advances In Experimental Med And Bio*, 117-134.

Perals, D., Griffin, A., Bartomeus, I., y Sol, D. (2017). Revisiting the open-field test: what does it really tell us about animal personality?. *Animal Behaviour*, 123, 69-79.

Peralta, V., y Cuesta, M. (2001). How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Sch Res*, 49(3), 269-285.

Picchioni, M., y Murray, R. (2007). Schizophrenia. *BMJ*, 335(7610), 91-95.

R. Marder, S., y D. Cannon, T. (2019). Schizophrenia. *The new England journal of me*, 381-418.

Rabinowitz, J., Levine, S., Garibaldi, G., Bugarski-Kirola, D., Berardo, C., y Kapur, S. (2012). Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: Analysis of CATIE data. *Sch Res*, 137(1-3), 147-150.

Ramos, J., y Morón, I. (2022). Ventral hippocampus lesions and allocentric spatial memory in the radial maze: Anterograde and retrograde deficits. *Behav Brain Res*, 417, 113620.

Ramos, A., de Mattos Hungria, F., Camerini, B., Suiama, M., y Calzavara, M. (2020). Potential beneficial effects of caffeine administration in the neonatal period of an animal model of schizophrenia. *Behav Brain Research*, 391, 112674.

Ratajczak, P., Wozniak, A. y Nowakowska, E., (2013). Animal models of schizophrenia: Developmental preparation in rats. *Neurobiology Experimental*, 73, pp.472–484.

Rocca, P., Montemagni, C., Castagna, F., Giugiaro, M., Scalese, M., y Bogetto, F. (2009). Relative contribution of antipsychotics, negative symptoms and executive functions to social functioning in stable schizophrenia. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Bio Psych*, 33(2), 373-379. Rojas-Carvajal,

- M., Fornaguera, J., Mora-Gallegos, A., y Brenes, J. (2018). Testing experience and environmental enrichment potentiated open-field habituation and grooming behaviour in rats. *Animal Behaviour*, 137, 225-235.
- Petty, A., Howes, O., y Eyles, D. (2021). Animal Models of Relevance to the Schizophrenia Prodrome. *Biological Psych Global Open Science*.
- Pérez, S. y Lodge, D., (2012). Aberrant Dopamine D2-Like Receptor Function in a Rodent Model of Schizophrenia. *Journal of Pharma and Experimental Therapeutics*, 343(2), 288-295.
- Sams-Dodd, F., (1998). Effects of dopamine agonists and antagonists on PCP-induced stereotyped behaviour and social isolation in the rat social interaction test. *Psychopharma*, 135(2), 182-193.
- Sandoval De Escurdia, J. M., y Richard Muñoz, M. P. (15 de octubre de 2019). <https://www.gob.mx/salud>. Recuperado el 2020, de <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/43reas-de-la-subsecretaria-de-prevencion-de-la-salud>: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/SaludMentalMexico.pdf>
- Sampaio, L., Cysne Filho, F., de Almeida, J., Diniz, D., Patrocínio, C., de Sousa, C., Patrocínio, M., et al., (2018). Advantages of the Alpha-lipoic Acid Association with Chlorpromazine in a Model of Schizophrenia Induced by Ketamine in Rats: Behavioral and Oxidative Stress evidences. *Neuroscience*, 373, 72-81.
- Seeman, P., (2013). Schizophrenia thalamus imaging: Low benzamide binding to dopamine D2 receptors suggests fewer D2Short receptors and fewer presynaptic terminals. *Psy Res: Neuroimaging*, 214(3), 175-180.
- Seidman, L., y Mirsky, A. (2017). Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder. *Journal Of The International Neuropsychological Society*, 23(9-10), 881-892.
- Sibley, D., y Neve, K. (2007). Dopamine Receptors. *Xpharm: The Comprehensive Pharma Reference*, 1-4.
- Sibley, D., y Neve, K. (2007). Dopamine Receptors. *Xpharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1-4.
- Siddi, S., Nuñez, C., Senior, C., Preti, A., Cuevas-Esteban, J., y Ochoa, S. et al. (2019). Depression, auditory-verbal hallucinations, and delusions in patients with schizophrenia: Different patterns of association with prefrontal gray and white matter volume. *Psych Research: Neuroimaging*, 283, 55-63.
- Simpson, E., Winiger, V., Biezonski, D., Haq, I., Kandel, E. y Kellendonk, C., (2014). Selective Overexpression of Dopamine D3 Receptors in the Striatum Disrupts Motivation but not Cognition. *Bio Psych*, 76(10), 823-831.
- Schultz SH, North SW, Shields CG. Schizophrenia: a review. *Am Fam Physician*. 2007;75(12):1821-1829.

Serretti, A., Macciardi, F., Cusin, C., Lattuada, E., Lilli, R., y Smeralda, E. (1998). Dopamine receptor D4 gene is associated with delusional symptomatology in mood disorders. *Psych Res*, 80, 129-136.

Sheffield, J., y Barch, D. (2016). Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neuroscience y Biobehavioral Rev*, 61, 108-120.

Sheffield, J., Repovs, G., Harms, M., Carter, C., Gold, J., y MacDonald III, A. et al. (2015). Fronto-parietal and cingulo-opercular network integrity and cognition in health and schizophrenia. *Neuropsychologia*, 73, 82-93.

Small, W. (1901). Experimental Study of the Mental Processes of the Rat. II. *The American Journal Of Psychology*, 12(2), 206.

Subotnik, K., Ventura, J., Gretchen-Doorly, D., Helleman, G., Agee, E., y Casaus, L. et al. (2014). The impact of second-generation antipsychotic adherence on positive and negative symptoms in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 159(1), 95-100.

Stark, T., Di Bartolomeo, M., Di Marco, R., Drazanova, E., Platania, C., Iannotti, F., Ruda-Kucerova, et al., (2020). Altered dopamine D3 receptor gene expression in MAM model of schizophrenia is reversed by peripubertal cannabidiol treatment. *Biochemical Pharma*, 177, p.114004.

Steinpreis, R., Anders, K., Branda, E. y Kruschel, C., (1999). The Effects of Atypical Antipsychotics and Phencyclidine (PCP) on Rotorod Performance. *Pharma Biochem and Behavior*, 63(3), pp.387-394.

Sun, Z., Gu, L., Ma, D., Wang, M., Yang, C., Zhang, L., Li, X., Zhang, J. y Li, L., (2021). Behavioral and neurobiological changes in a novel mouse model of schizophrenia induced by the combination of cuprizone and MK-801. *Brain Res Bulletin*, 174, pp.141-152.

Sun, L., Fan, Y., Wang, X., y Zheng, H. (2020). Pharmacodynamic elucidation of glutamate & amp; dopamine in ketamine-induced anaesthesia. *Chemico-Bio Interactions*, 327, 109164.

Takola, E., Krause, E., Müller, C., y Schielzeth, H. (2021). Novelty at second glance: a critical appraisal of the novel object paradigm based on meta-analysis. *Animal Behaviour*, 180, 123-142.

Szlachta, M., Kuśmider, M., Solich, J., Kolasa, M., Pabian, P., Dziedzicka-Wasylewska, M., y Faron-Górecka, A. (2019). Clozapine administered repeatedly following pretreatment with ketamine enhances dopamine D2 receptors in the dopamine mesolimbic pathway in mice brain. *Neuroscience Letters*, 707, 134292.

Takahashi, K., Nakagawasai, O., Sakuma, W., Nemoto, W., Odaira, T., y Lin, J. et al. (2019). Prenatal treatment with methylazoxymethanol acetate as a neurodevelopmental disruption model of schizophrenia in mice. *Neuropharmacology*, 150, 1-14.

Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D., Bustillo, J., Gur, R., y Heckers, S. et al. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Res*, 150(1), 3-10.

Tandon, R., y Maj, M. (2008). Nosological status and definition of schizophrenia: Some considerations for DSM-V and ICD-11. *Asian Journal Of Psych*, 1(2), 22-27.

Usun, Y., Eybrard, S., Meyer, F., y Louilot, A. (2013). Ketamine increases striatal dopamine release and hyperlocomotion in adult rats after postnatal functional blockade of the prefrontal cortex. *Beh Brain Res*, 256, 229-237.

Vales, K., y Holubova, K. (2021). Minireview: Animal model of schizophrenia from the perspective of behavioral pharmacology: Effect of treatment on cognitive functions. *Neuroscience Letters*, 761, 136098.

van den Buuse, M., Garner, B., Gogos, A., y Kusljic, S. (2005). Importance of animal models in schizophrenia res. *Australian and New Zealand Journal of Psych*, 39, 550–557.

Vanderschuren, L.J. y Trezza, V. (2014). What the laboratory rat has taught us about social play behavior: role in behavioral development and neural mechanisms. *Curr Top Behav Neurosci*. 2014;16:189-212.

Vanderschuren, L., Spruijt, B., Hol, T., Niesink, R., y Van Ree, J. (1995). Sequential analysis of social play behavior in juvenile rats: effects of morphine. *Behav Brain Res*, 72(1-2), 89-95.

Van Den Berg, C., Van Ree, J., y Spruijt, B. (1999). Sequential Analysis of Juvenile Isolation-Induced Decreased Social Behavior in the Adult Rat. *Physiology & Behavior*, 67(4), 483-488.

Valton, V., Romaniuk, L., Douglas Steele, J., Lawrie, S., y Seriès, P. (2017). Comprehensive review: Computational modelling of schizophrenia. *Neuroscience y Biobehavioral Rev*, 83, 631-646.

Ventura, J., Nuechterlein, K., Green, M., Horan, W., Subotnik, K., y Mintz, J. (2004). The timing of negative symptom exacerbations in relationship to positive symptom exacerbations in the early course of schizophrenia. *Sch Res*, 69(2-3), 333-342.

Volkow, N., Fowler, J., Wang, G., Baler, R. y Telang, F., (2009). Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharma*, 56, 3-8.

Videbæk, C., Toska, K., Friberg, L., Holm, S., Angelo, H. y Knudsen, G., (2001). In Vivo Measurement of Haloperidol Affinity to Dopamine D2/D3 Receptors by [123I] IBZM and Single Photon Emission Computed Tomography. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 21(1), 92-97.

Vyas, N., Buchsbaum, M., Lehrer, D., Merrill, B., DeCastro, A., Doninger, N., Christian, B. et al., (2018). D2/D3 dopamine receptor binding with [F-18] fallypride correlates of executive function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Sch Res*, 192, 442-456.

- Wang, X., Ding, S., Lu, Y., Jiao, Z., Zhang, L., Zhang, Y., Yang, Y., Zhang, Y., Li, W. y Lv, L., 2019. Effects of sodium nitroprusside in the acute dizocilpine (MK-801) animal model of schizophrenia. *Brain Res Bulletin*, 147, 140-147.
- Whishaw, I., Li, K., Whishaw, P., Gorny, B., y Metz, G. (2003). Distinct forelimb and hind limb stepping impairments in unilateral dopamine-depleted rats: use of the rotorod as a method for the qualitative analysis of skilled walking. *Journal Of Neuroscience Methods*, 126(1), 13-23.
- Winship, I., Dursun, S., Baker, G., Balista, P., Kandratavicius, L., y Maia-de-Oliveira, J. et al. (2018). An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *The Canadian Journal Of Psych*, 64(1), 5-17.
- Wong, A., y Josselyn, S. (2016). Caution When Diagnosing Your Mouse With Schizophrenia: The Use and Misuse of Model Animals for Understanding Psychiatric Disorders. *Bio Psy*, 79(1), 32-38.
- Yavas, E. y Young, A., (2020). Repeated phencyclidine disrupts nicotinic acetylcholine regulation of dopamine release in nucleus accumbens: Implications for models of schizophrenia. *Neurochemistry International*, 140, p.104836.
- Yaw, A., Glass, J., Prosser, R., y Caldwell, H. (2022). Paternal Cocaine in Mice Alters Social Behavior and Brain Oxytocin Receptor Density in First Generation Offspring. *Neuroscience*, 485, 65-77.
- Young, J., Powell, S. y Geyer, M., (2012). Mouse pharmacological models of cognitive disruption relevant to schizophrenia. *Neuropharma*, 62(3), 1381-1390.
- Zhang, W., B Amos, T., W Gutkin, S., Lodowski, N., Giegerich, E., y Joshi, K. (2018). A systematic literature review of the clinical and health economic burden of schizophrenia in privately insured patients in the United States. *ClinicoEconomics and Outcomes Res*, 10, 309–320.
- Zugno, A., de Miranda, I., Budni, J., Volpato, A., Luca, R., y Deroza, P. et al. (2013). Effect of maternal deprivation on acetylcholinesterase activity and behavioral changes on the ketamine-induced animal model of schizophrenia. *Neuroscience*, 248, 252-260.