Biblioteca Digital
F C E N - U B A

BIBLIOTECA CENTRAL LUIS F LELOIR
BIBLIOTECA CENTRAL LELOIR
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES UBA

Tesis Doctoral

Análisis epistemológico de la construcción y utilización de modelos animales para el estudio de alteraciones psiquíatricas humanas

Cynowiec, Esteban

2017-03-09

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:
Cynowiec, Esteban. (2017-03-09). Análisis epistemológico de la construcción y utilización de modelos animales para el estudio de alteraciones psiquíatricas humanas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

Cita tipo Chicago:
Cynowiec, Esteban. "Análisis epistemológico de la construcción y utilización de modelos animales para el estudio de alteraciones psiquíatricas humanas". Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 2017-03-09.

EXACTAS UBA
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

UBA
Universidad de Buenos Aires

Dirección: Biblioteca Central Dr. Luis F. Leloir, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Intendente Güiraldes 2160 - C1428EGA - Tel. (++54 +11) 4789-9293

Contacto: digital@bl.fcen.uba.ar

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Biodiversidad y Biología Experimental

Análisis epistemológico de la construcción y utilización de modelos animales para el estudio de alteraciones psiquiátricas humanas

Tesis presentada para optar al título de Doctor de la Universidad de Buenos Aires en el área de **Ciencias Biológicas**

Lic. Esteban Cynowiec

Director de tesis: Dr. Guillermo Folguera
Director de tesis: Dr. Ing. B. Silvano Zanutto
Consejero de Estudios: Dr. Leonardo González Galli

Lugar de trabajo: Grupo de Filosofía de la Biología – FCEN - UBA

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, 2017.

Análisis epistemológico de la construcción y utilización de modelos animales para el estudio de alteraciones psiquiátricas humanas

RESUMEN

Los modelos animales son una herramienta fundamental dentro de las ciencias biomédicas en general y para las neurociencias en particular. Sin embargo su utilización para el estudio de alteraciones psiquiátricas humanas genera cierta controversia dentro de la misma comunidad científica. Con el objetivo de comprender e intentar caracterizar esta problemática, en el presente trabajo analizamos y discutimos epistemológicamente desde la Filosofía de las Neurociencias los problemas, límites y desafíos de la utilización de animales de laboratorio como modelos para el estudio de alteraciones psiquiátricas humanas. Para realizar esto desarrollamos una estructura de análisis que nos permitiera estudiar el proceso de modelización animal de estas psicopatologías a partir de las relaciones y supuestos metodológicos, epistemológicos y semánticos que sostienen cada paso de la modelización. Finalmente, para poner a prueba la utilidad epistémica de nuestra herramienta la aplicamos al análisis de cada paso de la modelización animal de la esquizofrenia en particular y, en general, a otras cuatro de las psicopatologías más prevalentes en la población. De este análisis concluimos que, tanto la clínica como la investigación neurocientífica, no conceptualizan de igual forma a las alteraciones psiquiátricas, y por tanto los modelos animales para su estudio no representan las características fundamentales y definitorias de ellas. Esto lleva a que las conclusiones y conocimientos que se extraen de dichos modelos resulten cuestionables epistemológicamente y planteen dudas sobre su utilidad clínica. En función de esto proponemos que debería hacerse una revisión de la metodología de modelización de las alteraciones psiquiátricas poniendo el foco aquella fenomenología definitoria de cada una de las psicopatologías estudiada teniendo en cuenta los avances en el conocimiento con los que hoy cuentan las neurociencias.

Palabras clave: Modelos animales, alteraciones psiquiátricas, modelos científicos, esquizofrenia, Filosofía de las Neurociencias, Epistemología, enfermedades mentales.

Epistemological analysis of the construction and use of animal models for studying human psychiatric disorders

ABSTRACT

Animal models are a fundamental tool within the biomedical sciences in general and in neurosciences in particular. However, its use for the study of human psychiatric disorders generates some controversy within the same scientific community. In order to understand and try to characterize this problem, in this paper we analyze and discuss epistemologically the problems, limits and challenges of the use of laboratory animals as models for the study of human psychiatric disorders from the philosophy of neuroscience. To do this we developed a structure of analysis that allowed us to study the process of animal modeling of these psychopathologies from the relationships and methodological, epistemological and semantic assumptions that support each step of modeling. Finally, to test the epistemic utility of our tool we apply it to the analysis of each step of the animal modeling of schizophrenia in particular and, in general, to four other of the most prevalent psychopathologies in the population. From this analysis we conclude that both clinical and neuroscientific research do not conceptualize psychiatric disorders in the same way, and therefore the animal models for their study do not represent the fundamental and defining characteristics of them, and this leads to the conclusions and knowledge extracted from these models are questionable epistemologically and raise doubts about their clinical utility. Based on this, we propose that a review of the modeling methodology of psychiatric disorders should be done, placing the focus of the same on the defining phenomenology of each of the psychopathologies studied, taking into account the knowledge advances with which neurosciences nowadays.

Keywords: Animal models, psychiatric disorders, scientific models, schizophrenia, philosophy of neuroscience, epistemology, mental illness.

AGRADECIMIENTOS

Le estoy muy agradecido a mis directores: a Guillermo Folguera por haberme aceptado en el grupo y haberme apoyado en este complicado proyecto, así como ayudarme desde el principio hasta el último minuto incentivándome a seguir y aprender temas absolutamente ajenos a mi quehacer; a Silvano Zanutto por haberme llevado a conocer a Guillermo y no haber perdido nunca la fe en mí, haber soportado mis cambios de rumbo y mis decisiones sin dejar de apoyar cualquier cosa que quisiera hacer académicamente.

Le agradezco enormemente a Mariana por haber discutido y peleado mis ideas y terquedades, y haber aclarado el camino hacia una tesis real y académica, y obligarme a dejar los delirios de lado.

A mi familia por aguantarme en un nuevo proyecto que al principio no tenía muchos visos de realidad.

Al grupo de Filosofía de la Biología de la FCEN por haberme recibido tan cálida y afectuosamente, y haberme apoyado en cada instancia de este tortuoso pero increíble proceso.

A todos aquellos que de una u otra forma ayudaron y apoyaron el trabajo de esta Tesis.

A Marquitos

PRÓLOGO

Durante una clase sobre funciones superiores del cerebro que dictaba en un curso de bioingeniería en la facultad de ingeniería, describía la esquizofrenia como una de las patologías psiquiátricas más documentadas y estudiadas, cuando uno de los alumnos me preguntó algo bastante simple: ¿cómo se estudia la esquizofrenia? Le contesté que dado que no está permitida la experimentación en esa área con humanos se utilizaban para su estudio otros animales, en particular, ratones. Continué con la clase y el mismo alumno, no satisfecho con mi respuesta, me preguntó si había ratones esquizofrénicos con los cuales experimentar. Oliendo la trampa le conteste tranquilamente que hasta donde yo sabía no, que podía llegar a haberlos en la naturaleza, pero no entre los animales de laboratorio, y que se generaban roedores con características similares a la esquizofrenia mediante transgénesis y otras técnicas quirúrgicas y biotecnológicas. Intente continuar con la clase, pero me dí cuenta que ese chico quería llegar "hasta el fondo", así que me volvió a interrumpir para preguntar cómo era que si los ratones no tenían la enfermedad que se investigaba se los usara igualmente como modelos. A esto último contesté con toda la seguridad que pude como para cerrar el tema: -porque son los mejores modelos para estudiarlas. La clase terminó sin otras alteraciones, pero la insidiosa pregunta de ese alumno se me clavó en el pensamiento y no me abandonó desde entonces. La pregunta era relevante e impecable: ¿cómo se utiliza para estudiar una patología un modelo que no la presenta?

Este trabajo de Tesis es, al menos, un intento por acercarme a la respuesta (si es que esa respuesta existe) a esa pregunta que, reformulada, sería algo así como: ¿en virtud de qué los modelos animales para el estudio de alteraciones psiquiátricas humanas son modelos de dichas patología?

E. C. 2017

Contenido

SECCIÓN I Introducción general, marco teórico y objetivos 1

CAPÍTULO I Introducción y marco teórico **2**

1.1 Filosofía de la Ciencia y Filosofía de las Neurociencias 5
1.1.1 Filosofía de la Ciencia 5
1.1.2 Filosofía de las Neurociencias, Filosofía de la Mente y Neurofilosofía 5
1.2 Alteraciones psiquiátricas y las disciplinas que las estudian 8
1.2.1 Historia 8
1.2.2 Aproximación a las alteraciones psiquiátricas desde la Psicología, la Psiquiatría y la Medicina Clínica 11
1.2.3 Definiciones psiquiátricas y clínicas de las alteraciones psiquiátricas. 12
1.2.4 Aproximación a las alteraciones psiquiátricas desde las Neurociencias 15
Acerca de los endofenotípos 17
1.3 Acerca de los modelos 20
1.3.1 Modelos en ciencia 20
1.3.2 Modelos animales 23
1.3.3 Modelos animales de alteraciones psiquiátricas humanas 26

CAPÍTULO II Objetivos e hipótesis **29**

2.1 Objetivos 29
2.1.1 Objetivo general 29
2.1.2 Objetivos Particulares 29
2.2 Hipótesis 30
2.2.1 Hipótesis general 30
2.2.2 Hipótesis particulares 30

SECCIÓN II Materiales y métodos **32**

CAPITULO III Materiales **33**

CAPÍTULO IV Métodos **35**

4.1 Desarrollo de una estructura de análisis. 35

SECCIÓN III Análisis del modelado animal para el estudio de las alteraciones psiquiátricas humanas. 37

CAPÍTULO V Desarrollo de la estructura propuesta para el análisis de los niveles, entidades y relaciones resultantes de la modelización animal. **38**

5.1 Origen de la estructura de propuesta 38
5.2 Niveles, entidades y relaciones existentes entre las distintas "esferas" planteadas. 42
5.2.1 Relación *a)* entre el nivel organísmico de la "esfera"1) y el nivel anatomofisiológico de la "esfera" 2) en humanos. 43
5.1.2 Relación *b)* entre la entidad ser humano de la "esfera" 2) y la entidad animal de la "esfera" 3) dentro del nivel anatomofisiológico. 45
5.1.3 Relación *c)* entre el modelo animal de nivel anatomofisiológico de la "esfera" 3) y el testeo a nivel organísmico de ese modelo del mismo nivel de la entidad animal de la "esfera" 4) 47
5.1.4 Relación *d)* entre los resultados comportamental del modelo animal de la "esfera" 4) y la sintomatología clínica observada en el paciente humano en la "esfera" 1) 48

CAPÍTULO VI Caso testigo: esquizofrenia **51**

Una breve historia 51
6.1 Definiciones y diagnóstico de la esquizofrenia desde la clínica: "esfera" 1) 54
6.2 Caracterización y abordaje de la esquizofrenia desde las neurociencias y las hipótesis planteadas para su etiología: "esfera" 2) 54
6.2.1 Hipótesis dopaminérgica 59
6.2.2 Hipótesis glutamatérgica 60
6.2.3 Hipótesis GABAérgica 61
6.2.4 Convergencia de la hipótesis dopaminérgica con las otras hipótesis sobre la etiología de la esquizofrenia 62
6.2.5 Hipótesis de la alteración de las células gliales (hipótesis del neurodesarrollo) 63
6.3 Diseño, desarrollo y construcción de los modelos animales de esquizofrenia: "esfera" 3). 64
6.3.1 Algunos modelos animales para la esquizofrenia según los dominios planteados en las hipótesis. 67
6.4 *Tests* psicomotores y comportamentales para los modelos animales de esquizofrenia: "esfera" 4) 69

6.5 Aplicación de la estructura de análisis al caso de la esquizofrenia 72
6.6 Análisis de trabajos sobre modelos animales de esquizofrenia 73
6.6.1 Análisis de un modelo para la hipótesis dopaminérgica a partir de antagonistas del receptor D3. 75
6.6.2 Análisis de un modelo para la hipótesis del neurodesarrollo en dos partes (*Two-Hits model*) 77
6.6.3 Análisis de un modelo para la hipótesis dopaminérgica que utiliza al pez cebra (*zebrafish*) como organismo 78
6.6.4 Otros trabajos relevados sobre modelos animales de esquizofrenia 81

CAPÍTULO VII Análisis general de otras alteraciones psiquiatricas y algunos modelos animales propuestos **83**

7.1 Estudio de la estructura de modelización animal para depresión mayor 84
7.1.1 Análisis de un modelo de estrés crónico para la depresión mayor 86
7.2 Estudio de la estructura de modelización animal para anorexia nerviosa 89
7.2.1 Análisis de un modelo de anorexia basado en "*activity based anorexia* (ABA)" 90
7.3 Estudio de la estructura de modelización animal para el trastorno del espectro del autismo 93
7.3.1 Análisis de un modelo de autismo genético basado en la comunicación social de ratones. 93
7.4 Estudio de la aplicación de nuestra estructura de análisis al trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) 97
7.4.1 Análisis de un modelo de ADHD en *Drosophila* basado en la hiperactividad locomotora. 98
7.4.2 Otros modelos de ADHD analizados que utilizan otros animales. 103
7.5 Resumen del análisis de las relaciones *d)* en estos trabajos relevados 104

SECCIÓN IV Discusión y Conclusiones **114**

CAPÍTULO VIII Discusión **115**

8.1 Postura y enfoque desde la clínica 117
8.2 Postura y enfoque desde la investigación neurocientífica 117

CAPÍTULO IX Conclusiones **126**

BIBLIOGRAFÍA **127**

SECCIÓN I

Introducción general, marco teórico y objetivos

CAPÍTULO I

Introducción y marco teórico

A lo largo de la historia las distintas culturas han documentado su atención o sorpresa sobre ciertas conductas desviadas de la "normalidad". Estas "desviaciones" de los comportamientos más comunes y aceptados parecen haber nacido cuando, dentro de la variedad de comportamientos posibles, se decide que algunos son "normales" y otros no y, al ser arbitraria, esa línea de corte ha variado desde los albores de la humanidad hasta nuestros días. Se las defina bajo los parámetros que se las defina en cada momento histórico, las alteraciones psiquiátricas o trastornos mentales, aparecen ligadas a determinadas causas y por lo tanto de posibles mecanismos para tratar con ellas: como ocurre con casi todos los fenómenos que se le presentan al hombre, se vuelve necesaria cierta explicación para ese fenómeno. En la actualidad, las alteraciones psiquiátricas son definidas por la Psiquiatría, la Psicología y la Medicina Clínica, y agrupadas en manuales de diagnóstico y tratamiento. En base a esas definiciones, las Neurociencias investigan sus posibles orígenes y las bases anatomofisiológicas que las subyacen bajo la suposición de que, al hallarlas, se podrán mejorar los tratamientos -si éstos existen- o desarrollar nuevos, en el caso que no haya ninguno propuesto. En función de poder poner a prueba las hipótesis o teorías propuestas sobre la etiología de estas psicopatologías, los investigadores construyen y desarrollan modelos que les permitan realizar pruebas y generar inferencias sobre los resultados obtenidos. En este trabajo analizaremos, desde el enfoque de la Filosofía de las Neurociencias, los distintos pasos que conforman el proceso de construcción de modelos animales para alteraciones psiquiátricas, tratando de "desenterrar" y traer a la luz los supuestos epistemológicos, metodológicos y ontológicos que sostienen cada uno de los pasos planteados para esta construcción, con la intención última de revisar su estatus epistemológico y su utilidad clínica.

Los modelos constituyen una de las principales herramientas que utiliza la ciencia en su desarrollo y avance. Desde la Física Teórica hasta la Economía, se generan y utilizan modelos para el abordaje de diversos tipos de problemas. En particular, durante el último siglo y medio la utilización de modelos animales dentro de las ciencias biomédicas ha permitido el estudio y entendimiento de un sinnúmero de enfermedades y patologías que afectan al ser humano, así como el desarrollo de nuevas tecnologías y la mejora en algunos tratamientos. Entre los muchos ejemplos de utilización exitosa de modelos animales en la investigación biomédica que suelen mencionarse aparece la generación de ratones genéticamente modificados (*genetically engineered mouse models* o GEMMs por sus siglas en inglés) para la investigación del cáncer (van Miltenburg, 2012); el uso y desarrollo de modelos animales para el estudio, diagnóstico y posibles tratamientos de enfermedades cardiovasculares humanas (Zaragoza, 2011); el uso de "*minipigs*" o roedores para el estudio del uso clínico de células madre, en la dinámica in vivo de células pluripotentes o en medicina regenerativa (Vodicka *et al.*, 2008; Glover, 2010), o los modelos animales para el entendimiento de la biología molecular, los genes y las sinapsis involucradas en la formación de memorias y aprendizaje (Kandel, 2001). Sin embargo, ¿qué sucede cuando entramos en el "terreno" de la construcción y utilización de modelos animales para el estudio y comprensión de las alteraciones psiquiátricas humanas? ¿Qué tienen de diferente los modelos mencionados anteriormente con la generación y utilización de ratones o peces cebra (*zebrafish* en inglés) para el estudio de la esquizofrenia (Morris, 2009; Feifel, 2013; Jones, 2011), de la depresión mayor (Fernando, 2011), del autismo (*Autism spectrum disorder* "ASD") (Shinoda, 2013), o de la anorexia nervosa (AN) (Johansen *et al.*, 2003; Connan, 2003; Siegfried,2003), entre otros tantos ejemplos.

En una primera instancia, pareciera haber algo en la relación entre los modelos y los sistemas a los cuales refieren que es más clara en el primer grupo de ejemplos que en el caso de los modelos de alteraciones psiquiátricas humanas. Por ejemplo, podríamos decir, en principio, que las células tumorales animales presentan una clara e identificable homología con las humanas; la anátomo-fisiología cardiovascular de los mamíferos y otros animales utilizados como modelos para estos estudios es isomórfica[1] a la del hombre; las células madres están prácticamente conservadas a lo largo de las distintas especies animales, y la neurofisiología de las células nerviosas y sus conexiones (sinapsis) parece ser compartida incluso por organismos extremadamente lejanos filogenéticamente al ser humano como la *Aplysia*. Sin embargo, ¿cómo es este

1 Se utiliza aquí el término isomorfismo con el sentido que se le da en el uso de modelos animales que se discutirá más adelante, **no** en el sentido del isomorfismo formal de los modelos lógico-matemáticos.

escenario en el caso de los modelos animales de alteraciones psiquiátricas? Para responder este interrogante, debemos profundizar en la propia noción de modelo. Así, la pregunta que cabría hacerse entonces es ¿en virtud de qué *A* es un modelo de *X*? O más concretamente en este caso: ¿en virtud de qué relación ciertos animales serían modelos de alteraciones psiquiátricas humanas?

Sin dudas, no es la primera vez que se formulan estas preguntas. El debate sobre la pertinencia, validez o utilidad de los modelos animales para el estudio de alteraciones psiquiátricas está planteado desde hace ya varios años, y los argumentos de la comunidad neurocientífica y de la Psiquiatría y la clínica van hacia un lado u otro intentando ajustar cada vez más la brecha que separa la práctica clínica de la investigación. Es muy interesante ver que en los trabajos que se publican sobre modelos animales de alteraciones psiquiátricas, los autores por lo general comienzan comentando la problemática existente en esta área (Salgado y Sandner, 2013; Fernando y Robbins, 2011; Willner, 1984, 1990 y 1991; Stewart y Kalueff, 2015; van der Staay, 2009; Koob y Zimmer, 2012; Nestler y Hyman, 2010; Belzung y Lemoine, 2011; Arguello y Gagos, 2006; Chadman, 2009 y Escorihuela y Teruel, 1998). En este punto, la ciencia "de todos los días" parece plantearle problemas a la Epistemología y ésta debe ponerse a trabajar sobre ellos. Acerca de esto, es muy interesante lo que dicen Pierre-Alain Braillard y Christophe Malaterre en su libro "*Explanations in Biology: An enquiry into the diversity of explanatory patterns in the life sciences*":

> *"En las últimas tres décadas ha habido una loable tendencia en la filosofía de la ciencia a no sólo estudiar el contenido y los resultados de la ciencia, sino también la práctica y las actividades cambiantes de los científicos (Brigandt 2013a, b). En el presente contexto, más allá de analizar teorías explicativas, esto implica estudiar filosóficamente cómo los científicos desarrollan y utilizan esas explicaciones."*[2] *(Braillard y Malaterre, 215:163).*

En este párrafo los autores están señalando que hoy la Filosofía de la Ciencia ha comenzado a prestar atención a la práctica concreta del quehacer científico, a su metodología, y a sus herramientas, no solo a sus teorías y las formas de sus explicaciones. De aquí que el enfoque elegido en esta Tesis sobre la temática en cuestión se desarrolle en el ámbito de la Epistemología o Filosofía de la Ciencia, la rama de la Filosofía que se encarga precisamente de analizar las relaciones entre la ciencia y sus objetos de estudio, las formas en las que se obtiene conocimiento científico, y la validez y criterios que justifican o invalidan ese conocimiento (Klimovsky, 1997; Chalmers, 2000). Nuestro planteo se suscribe, en este caso, a una vertiente muy reciente de la Filosofía

2 El original en inglés dice: "*In the last three decades there has been a laudable trend in philosophy of science to not just studying the content and results of science, but also the practice and changing activities of scientists (Brigandt 2013a, b). In the present context, beyond analyzing explanatory theories, this involves philosophically studying how scientists develop and use explanations.*"

de la Ciencia: la Filosofía de las Neurociencias, de la que hablaremos a continuación (Gold y Roskies, 2008; Bickle y Mandik, 2012).

1.1 Filosofía de la Ciencia y Filosofía de las Neurociencias

1.1.1 Filosofia de la Ciencia

La Filosofía de la Ciencia o Epistemología[3] es un campo de investigación sumamente diverso que se encarga del estudio de las formas en las cuales se adquiere, se justifica y se legitima el conocimiento científico. Teniendo entonces a la actividad científica como objeto de estudio, la Filosofía de la Ciencia aborda preguntas tales como: ¿cuáles son las condiciones necesarias y suficientes de conocimiento en ciencia? ¿Cuáles son sus fuentes? ¿Cuál es la estructura de sus teorías, y cuáles son sus límites? (Steup, 2014).

Durante el siglo XX y lo que ha transcurrido del XXI, la Filosofía de la Ciencia ha tenido numerosos abordajes y características dependiendo del momento histórico, la corriente filosófica y social imperante, y el autor. A este respecto un autor contemporáneo, Massimo Pigliucci (2008), publicó un trabajo que apunta a caracterizar con mayor claridad los diferentes tipos de investigación que se pueden encontrar dentro de la Filosofía de la Ciencia. En dicho trabajo, Pigliucci plantea que hay tres diferentes vías de investigación dentro de esta disciplina: la primera incluye a las investigaciones que toman a las disciplinas científicas (por ejemplo a las Neurociencias) como un objeto de estudio particular de la Filosofía, y consiste en analizar su naturaleza disciplinar; la segunda comprende a las investigaciones en las que la Filosofía se pone al servicio de la ciencia con el fin de clarificar los conceptos manejados por los científicos y, finalmente, plantea la vía que corresponde a los estudios filosóficos que analizan la relación entre ciencia y sociedad.

El enfoque elegido en la presente Tesis, se enmarca en la primera vía de Pigliucci, en la cual las Neurociencias pasan a ser, como disciplina, el objeto de estudio de la Filosofía, tomando el nombre de Filosofía de las Neurociencias. Es esta entonces una rama de la Filosofía de la Ciencia que interroga con las mismas preguntas que la Filosofía hace a la ciencia en general pero a su disciplina particular, las Neurociencias. ¿Qué es entonces concretamente la Filosofía de las Neurociencias?

1.1.2 Filosofía de las Neurociencias, Filosofía de la Mente y Neurofilosofía

Resulta de enorme importancia para este trabajo (y para clarificar conceptos que usualmente se confunden) aclarar que esta rama de la Filosofía de la Ciencia no es lo mismo

3 Muchas veces se usan ambos términos como equivalentes aunque, según Klimovsky (1997) no lo son, -y nosotros acordamos con su postura- pero a efectos de esta Tesis se utilizarán indistintamente.

que la disciplina llamada "Neurofilosofía" cuya figura más reconocida es Patricia Churchland, quien con su libro *Neurophilosophy* de 1986 se convierte en la primer autora en enfocar el tema de las Neurociencias y el funcionamiento del cerebro para "zanjar viejos entuertos filosóficos", tales como el denominado materialismo eliminativo[4] (Bickle, 2012). Desde esta perspectiva entonces, la "Neurofilosofía" aborda problemáticas tradicionalmente filosóficas a partir de los avances y descubrimientos de las Neurociencias. A su vez, la Filosofía de las Neurociencias también debe diferenciarse de la "Filosofía de la Mente", la cual retoma la antigua dicotomía mente-cerebro (o cuerpo-alma) como un reflejo de la naturaleza de los fenómenos mentales, en especial en la relación entre el cuerpo, la mente y el resto del mundo físico (Weed, 2011). La Figura 1 presenta las relaciones entre la Filosofía y las ciencias.

Si bien aún hay cierta discusión entre los mismos investigadores acerca de los alcances más específicos de las Neurociencias, todos acuerdan en que sus objetos de estudio son el comportamiento, el cerebro y el sistema nervioso. Ian Gold y Andina Roskies (2008) en su libro *Philosophy of Neuroscience* definen a las Neurociencias como:

> *"Este grupo de disciplinas, frecuentemente individualizadas por la metodología o el 'nivel' de investigación elegido y unidas por el interés común por el sistema nervioso, son lo que se conoce colectivamente como 'las Neurociencias' o simplemente 'Neurociencias'. Esta nueva ciencia, la Neurociencia, ha gozado de una asombrosa expansión en estos últimos años." (Gold y Roskies, 2008; 349)*[5].

Dada lo reciente de la expansión y desarrollo de esta nueva ciencia – cerca de 20 años- hay pocos trabajos realizados desde la Filosofía con el enfoque de la primera aproximación de Pigliucci de la que hablamos anteriormente. Entre ellos, los más relevantes son precisamente los de Ian Gold y Andina Roskies (2008) que acabamos de nombrar, y el capítulo de *The Philosophy of Neuroscience* de Bickle y Mandik (2012) en *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, en donde sostienen, entre otras cosas, que "la distinción entre "Filosofía de la Neurociencia" y "Neurofilosofía" se ha vuelto más evidente, debido principalmente al aumento y diferenciación de las preguntas que ahora se persiguen en ambas áreas.

Como señalamos recién, la Filosofía de las Neurociencias todavía tiende a plantear preguntas tradicionales de la Filosofía de la Ciencia

4 En la filosofía de la mente el materialismo eliminativo o eliminativismo, es la forma más radical de materialismo (fisicalismo). Los materialistas eliminativo creen que la conciencia no existe, excepto como un epifenómeno de la función cerebral, y algunos creen que el concepto terminará siendo eliminado tan pronto como la Neurociencia progrese.

5 El texto original en inglés dice *"This group of disciplines, often individuated by chosen methodology or ''level'' of investigation and united by a common focus on the nervous system, has come to be known collectively as ''the neurosciences'' or just ''neuroscience.'' A Young science, neuroscience has enjoyed a period of astounding expansion in recent years."*

específicamente sobre Neurociencia. Preguntas tales como: ¿cuál es la naturaleza de la explicación neurocientífica?, ¿cuál es la naturaleza del descubrimiento en las Neurociencias?, en el caso que las Neurociencias presenten teorías y leyes propias ¿cuáles son sus estructuras y como se construyen?, si tiene niveles ¿cuáles son?, ¿hay algún tipo de reduccionismo entre las áreas que la conforman?, ¿se integran estas áreas para formar marcos teóricos más amplios?, ¿cómo son sus pruebas y sus experimentos?, ¿cómo son sus modelos experimentales? Son estas preguntas, como muchas otras, algunas de las que son abordadas desde esta rama de la Filosofía de la Ciencia. Corresponde entonces a la Filosofía de las Neurociencias examinar críticamente aspectos epistemológicos, metodológicos y ontológicos de esta disciplina, trabajando para comprender sus objetivos, métodos, técnicas y compromisos teóricos, reglamentando las inferencias que se utilizan en la construcción de teorías, cuestionando los supuestos, limitaciones y dificultades de determinadas prácticas de investigación, e intentando promover la claridad en la formación y el uso de los conceptos teóricos para explicar el siste-

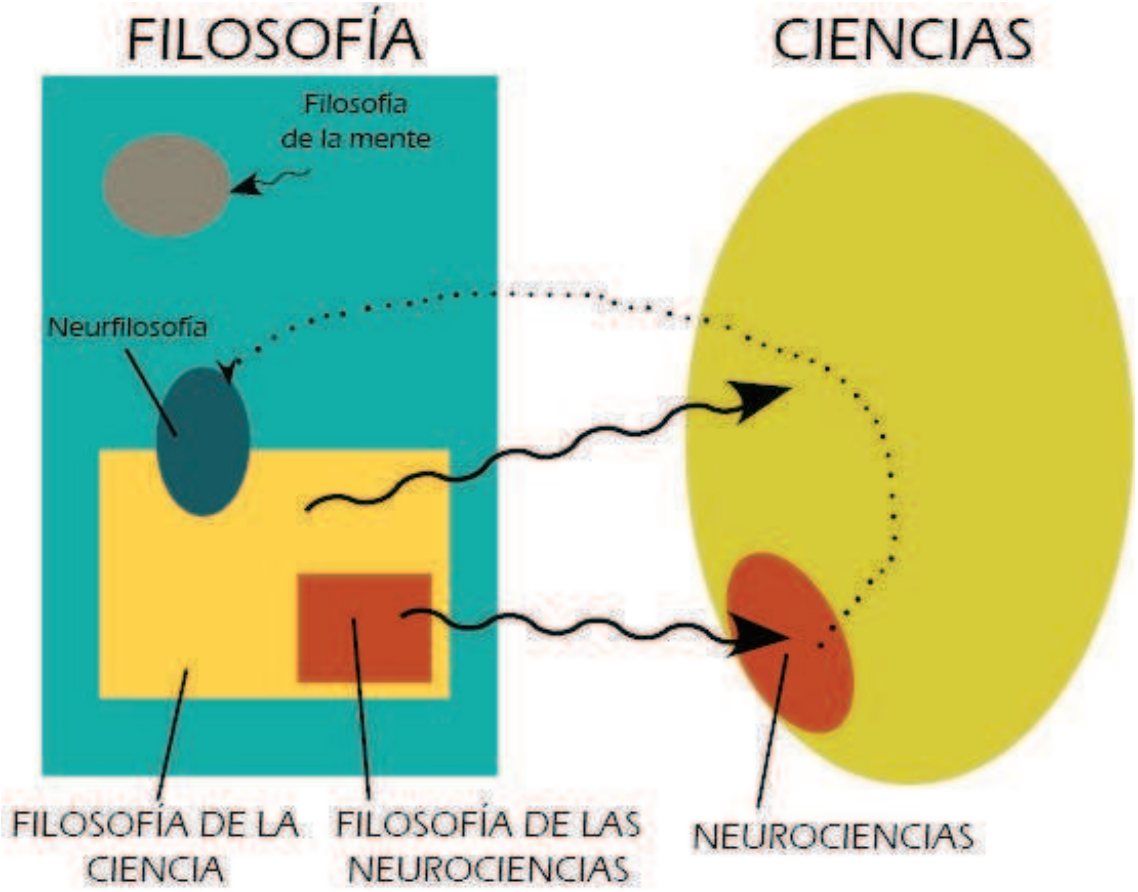

Figura 1.- Esquema de las relaciones que se plantean entre la ciencia y sus subdisciplinas con la Filosofía y sus ramas: Filosofía de la Ciencia, Filosofía de las Neurociencias, Filosofía de la mente y NeuroFilosofía. Las flechas curvas relacionan las áreas de la Filosofía con las áreas de la ciencia sobre las que se interesan; la flecha curva punteada muestra de donde se nutre la Neurofilosofía en su labor.

ma nervioso en general y el cerebro humano en particular.

Es precisamente desde esta aproximación y con esta visión epistemológica que recuperamos la pregunta realizada en la primera parte de esta introducción: ¿En virtud de qué los modelos animales de las alteraciones psiquiátricas humanas son modelos de esos sistemas?

Debemos entonces para abordar dicho interrogante adelantar cuál es nuestro marco teórico, buscando clarificar qué se entiende por alteraciones psiquiátricas, y qué son y para qué se utilizan los modelos, tanto en la ciencia en general como en el caso particular de las alteraciones psiquiátricas.

1.2 Alteraciones psiquiátricas y las disciplinas que las estudian

1.2.1 Historia

Si bien la construcción socio-política de "la locura" o las enfermedades o alteraciones psiquiátricas es un tema de debate en sí mismo, parece quedar claro en la literatura que en cada momento histórico hay ciertos comportamientos que caen dentro de la "normalidad" para la época y otros que no. En cada momento, aquellos comportamientos "anormales" tienen un origen y una explicación que da cuenta de esas diferencias. En el primer capítulo de su libro "Locura: una breve historia" Roy Porter arriesga que:

> *"La locura es tan antigua como la humanidad. Los arqueólogos desenterraron cráneos de más de 5000 años de antigüedad que parecían haber sido trepanados […]. El sujeto probablemente pensara que estaba poseído por los demonios y que esos agujeros les permitirían escapar"*[6] *(Porter, 2002: 10).*

Una visión distinta de esta "eternidad de la existencia de la locura" es la planteada por Michael Foucault (1967) y Thomas Szas (1961) por la cual las "enfermedades mentales" son una construcción social determinada por el momento socio-político e histórico por el que transcurre la humanidad. A esto responde Martin Roth, catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Cambridge, en su libro "*The Reality of mental illness*" asegurando que la persistencia de ciertos síntomas psiquiátricos a través del tiempo demuestra que la enfermedad mental no es solo una etiqueta sino una entidad psicopatológica real con una base orgánica auténtica (Roth, 1986).

Si bien nosotros adherimos más a los planteos de Foucault y Szas sobre cierta forma de "construcción" de las alteraciones psiquiátricas que al argumento de Roth, sí creemos que existen en cada contexto histórico desviaciones comportamentales de la "normalidad" definida en ese contexto. En el momento en que hay una

6 En el original "*Madness may be as old as mankind. Archaeologists have unearthed skulls datable back to at least 5000 bc which have been trephined or trepanned—small round holes have been bored in them with flint tools. The subject was probably thought to be possessed by devils which the holes would allow to escape*".

definición (arbitraria o consensuada) de lo que es un comportamiento "normal", inmediatamente todo aquel fenómeno que se aparte de esta definición, es un comportamiento "anormal" y "debe tener alguna causa u origen". En este sentido, los primeros registros de estos comportamientos anormales aparecen en un antiguo documento egipcio conocido como el "Papiro de Ebers"[7], y describen los estados desordenados de concentración y atención, y la angustia en el corazón o la mente, la histeria y la melancolía (Nasser, 1987). La locura como un producto de la posesión divina o demoníaca es el concepto de base en las culturas y pueblos previos a la literatura, y se ponen de manifiesto con la medicina egipcia y mesopotámica. Los babilonios sostenían que ciertos desórdenes eran causados por la invasión de un espíritu, o brujería o maldiciones demoníacas. En las Grecia y Roma antiguas, la locura estaba asociada al vagar sin sentido y a la violencia. Hipócrates (aprox. 460-357 A.C.) fue uno de los primeros en entender los desórdenes mentales como enfermedades producidas por desarreglos fisiológicos y los clasificó incluyendo la paranoia, la manía y la melancolía (Hinshaw, 2006), la epilepsia –la enfermedad sagrada- no era para él más divina o más sagrada que cualquier otra enfermedad. Durante la Edad Media, la locura era una forma de posesión diabólica, brujería o magia, y se aplicaban tratamientos basados en la teoría de los humores[8] así como en purgas, sangrías y castigos físicos para sacar a los demonios del cuerpo (Kroll, 1984). Este concepto continúa con ciertas variantes en Occidente hasta el siglo XVIII, aunque progresivamente va siendo desacreditada por la "nueva ciencia" que va introduciendo nuevos modelos de cuerpo, cerebro y enfermedad. Ya para mediados del siglo XIX cada vez más conductas y comportamientos cotidianos son clasificados y diagnosticados como psicopatológicos y por tanto factibles de institucionalización y medicación, proliferación de psicopatologías que Michael Foucault denomina "medicina de lo no patológico" (Foucault, 1999). Sandra Caponi en su libro "Locos y degenerados: una genealogía de la Psiquiatría ampliada" (Caponi, 2015), engloba esto bajo el concepto de "psiquiatría ampliada", y hace un desarrollo histórico que comenzaría en el año 1857 con la publicación del "Tratado sobre degeneraciones físicas, intelectuales y morales de la especie humana" de August Morel (1857) y continuaría hasta la actualidad. En su libro, Caponi comenta que

> *"Morel pretendía sustituir una clasificación sintomática por una clasificación etiológica de las enfermedades mentales; pensaba que solamente conociendo sus causas podría elaborarse un sistema clasificatorio de patologías psiquiátricas que fuera confiable y que permitiera encontrar terapéuticas eficaces." (Caponi, 2015:18).*

7 *The papyrus Ebers*, Ebbell. B, Levin y Munksgaard, Copenhagen, 1937.

8 Teoría según la cual todas las enfermedades y discapacidades resultarían de un exceso o un déficit de alguno los cuatro humores que forman el cuerpo: bilis negra, bilis, flema y sangre.

Este intento de Morel de clasificar las alteraciones psiquiátricas a través de su etiología y de explicarlas a través del concepto de degeneración[9] va a perdurar en el tiempo, y va a sufrir un giro hacia la genética y la herencia con los neokraepelineanos que, a nuestro criterio, tiene un rol fundamental en el punto de partida de la investigación neurocientífica de estas psicopatologías y por lo tanto en la estructuración de su modelización con animales.

Como para ejemplificar un poco esta nueva visión e ir acercándonos a una de las psicopatologías que abordaremos en este trabajo, es interesante recordar que en la década de 1930 a los pacientes con "esquizofrenia" o enfermedades mentales persistentes se les trataba con drogas, terapia de shock electro-convulsiva o cirugía; a algunos incluso se los infectaba con malaria o se les inducia un coma por shock de insulina. LLama la atención asimismo que ya a mediados del siglo XX, en 1949 exactamente, se le otorga el premio Nobel de medicina y fisiología al Dr. António Egas Moniz, el primer presidente de la Sociedad Española de Neurocirugía por su "descubrimiento del valor terapéutico de la lobotomía en determinadas psicosis", tratamiento que se utilizó ampliamente por las siguientes dos décadas para tratar nuevamente lo que en aquel momento se definía como esquizofrenia. Hoy en día, algunas de las hipótesis principales sobre la etiología de la esquizofrenia se centran en algún tipo de desregulación en las vías de neurotransmisores del sistema nervioso central, y eso tendría su origen en alteraciones genéticas heredables. Como vemos, el tema de las causas biológicas y el concepto de "trastorno heredable"[10] de estas psicopatologías sigue tanto o más fuerte que cuando lo plantearon Morel y Kraeplin, y "marca a fuego" tanto las definiciones de las nuevas y abundantes psicopatologías reunidas en las últimas versiones de las guías de diagnóstico como en los supuestos sobre los que se basa la investigación de esas psicopatologías.

Este brevísimo resumen de la historia de los trastornos mentales, no tiene por objeto hacer un relevamiento de los cambios en las definiciones de las patologías mentales a lo largo de la historia ni adentrarse en la discusión sobre la conceptualización de ellas. Sólo nos interesa a los fines de nuestra argumentación que, sin importar si las alteraciones mentales siempre han existido o son una creación social, en el momento en que se define y acepta una diferenciación entre "normalidad" y "enfermedad" mental y por lo tanto se diagnóstica, aparece la necesidad de encontrarle un motivo, un origen (físico o psicológico) y algún tratamiento a aplicar. En este punto no es la intención de este trabajo debatir la "existencia real o no" de las definiciones de las enfermedades mentales, sino que damos por hecho que las definiciones de ellas existen.

9 "La degeneración se refiere a todo y cualquier desvío enfermizo y hereditario del tipo normal de la humanidad" (Morel, 1857: 15).

10 El término es nuestro, no de Morel ni de Kraeplin.

Entonces, a partir de esta consideración, hay dos aspectos fundamentales a tener en cuenta y que, aunque a veces se mezclan, "dividen las aguas" en cuanto al lugar desde el cual se aborda el tema: 1) la clasificación y los criterios de diagnóstico de las psicopatologías basado en los síntomas clínicos y su posterior posible tratamiento, y 2) la investigación neurocientífica de su etiopatología, su patogénesis y los mecanismos biológicos subyacentes. Veremos a continuación cada uno de estos abordajes.

1.2.2 Aproximación a las alteraciones psiquiátricas desde la Psicología, la Psiquiatría y la Medicina Clínica

La Psicología, la Psiquiatría y la Medicina Clínica, trabajando directamente los aspectos psicológicos del hombre (objeto del problema en cuestión) se encargan de la clasificación y los criterios de diagnóstico de las psicopatologías, basándose en los síntomas clínicos y su posterior posible tratamiento. Mediante la observación de los síntomas clínicos que tienden a agruparse, al momento en que aparecen y a su tendencia a remitir, retornar o volverse crónicos para cada trastorno. Estas disciplinas intentan identificar, definir y por tanto poder diagnosticar el gran abanico de las psicopatologías humanas. En este sentido, dada la necesidad de un consenso confiable y homogéneo en el diagnóstico de los trastornos mentales por parte de los distintos evaluadores alrededor del mundo, así como para poder generalizar los estudios y nuevos conocimientos obtenidos, a mediados del siglo XX aparecen dos sistemas de clasificación y diagnóstico que permitirían que todos hablen "el mismo idioma diagnóstico".

Estos dos sistemas de clasificación se plasman en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (en inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría (en inglés *American Psychiatric Association*, o APA), que hoy está en su quinta versión (DSM-5), y el capítulo V del Manual de Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (en inglés *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, ICD 10. Ch. V) de la Organización Mundial de la Salud (en inglés *World Health Organization* o WHO), capítulo íntegramente dedicado a los trastornos mentales y del comportamiento.

Estos sistemas de clasificación y diagnóstico basados en la fenomenología clínica y consensuados por la comunidad científica son la forma en la que en la actualidad se define y caracteriza una patología mental dada (Hyman, 2010), pero incluso en estas guías se pone de manifiesto la diferencia entre las aproximaciones de la clínica y la investigación. La versión de "Criterios de Diagnóstico para la Investigación" del capítulo V del ICD-10 (*Diagnostic*

Criteria for Research, DCR-10) directamente aclara que esa versión para investigación debe ser utilizada en conjunto con la versión de "Descripciones Clínicas y guías de Diagnóstico", y que no debe ser utilizada sola (Ver ICD-10 (DCR-10)), mientras que en la declaración cautelar para el empleo forense del DSM-5, se aclara que:

> *"Los criterios de diagnóstico y el texto del DSM-5 se han pensado fundamentalmente para ayudar al clínico a realizar una evaluación clínica, una formulación del caso y un plan de tratamiento, el DSM-5 también se utiliza como referencia en los juzgados, tribunales y por los abogados para evaluar las consecuencias forenses de los trastornos mentales." (DSM-5, 2013:13)*

Para poder dimensionar el estatus de los criterios de estos sistemas de diagnóstico como referente consensuado por la comunidad, basta ver que la Administración Estadounidense de Alimentos y Drogas (*The U.S. Food and Drug Administration*, FDA, en inglés) sostuvo que no podía, por sí misma, reconocer los síntomas cognitivos de la esquizofrenia como un indicador para el desarrollo y aprobación de nuevos tratamientos, por lo cual se tuvieron que llevar a cabo una serie de reuniones especiales convocadas por el NIMH y la FDA, la Academia y la industria farmacéutica para crear un proceso que condujera al reconocimiento de los síntomas cognitivos de la esquizofrenia como una indicación válida (Buchanan, 2005).

Tiene que quedar claro entonces que, sin importar la arbitrariedad o no de las definiciones o su utilidad en la investigación, estos dos sistemas internacionales de evaluación y diagnóstico consensuados por la comunidad científica son los que enumeran y definen cada una de las consideradas actualmente alteraciones psiquiátricas así como sus criterios de diagnósticos, y sobre los que se debe basar toda investigación y desarrollo en el ámbito científico neurobiológico y farmacéutico.

1.2.3 Definiciones psiquiátricas y clínicas de las alteraciones psiquiátricas.

Antes de definir el concepto actual de alteraciones psiquiátricas habría que comenzar haciendo una importante distinción entre desordenes, trastornos mentales o alteraciones psiquiátricas[11] y enfermedades mentales. Steven Hyman presenta una definición interesante para los términos *disorder* (desorden o alteración) y *disease* (enfermedad), por las cuales el término desorden o alteración (psiquiátrica) se utiliza generalmente para describir una condición médica o una anormalidad que produce algún tipo de daño o riesgo de daño, pero cuyos procesos etiológicos y fisiopatológicos son desconocidos, mientras que usualmente se utiliza el término enfermedad (mental) cuando la etiología y patología de determinado padecimiento son conocidas (Hyman, 2010: 156). Las alteraciones psiquiátricas o desórdenes mentales son un grupo de alteraciones

11 Estos términos se usan indistintamente en la literatura y no hay consenso para la adopción de uno u otro, nosotros utilizaremos en el presente trabajo el último.

cerebrales que afectan principalmente las emociones, la cognición superior y las funciones ejecutivas del cerebro, y el límite entre ellas y la enfermedad neurobiológica es arbitrario (Hyman, 2007; Perring, 2010). Por su parte, Perring aclara que los términos enfermedad mental y desorden mental refieren a condiciones como la depresión unipolar, la esquizofrenia, la depresión maníaca o el trastorno obsesivo-compulsivo, pero aclara que las razones prácticas del intento de marcar la distinción entre alteración o trastorno mental y enfermedad mental provienen de la necesidad de demarcar y separar los ámbitos de competencia entre el dominio de la neurología y la Psiquiatría (Perring, 2010). Es interesante finalmente una breve descripción de Mathias Weber en la que dice que:

> *"Un cuadro clínico es en general el resultado de la convergencia de un nombre (una palabra, un término), un concepto (por ejemplo la narrativa que explica el proceso por el cual se arriba históricamente a una definición) y una serie de formas comportamentales o subjetividades. De las tres la última, las formas comportamentales, son las más complejas y elusivas"*[12] *(Weber, 2012: 5).*

Con esto Weber parece estar explicitando que la definición de cualquier cuadro clínico es arbitraria, pero que las que refieren a los comportamientos son las más complejas de todas.

12 El texto original en inglés dice: "*Clinical pictures in general result from the convergence of a name (word, term), a concept (i.e., the explanatory narratives anchoring the process to a given historical period), and a set of behavioral forms or captured subjectivities. This third component of the convergence, the behavioral forms, has proven to be the most complex and elusive.*"

Habiendo señalado la importancia decisiva de la definición de qué son las alteraciones psiquiátricas humanas, veamos a continuación cómo las definen cada uno de los dos principales manuales recién mencionados.

a) Definición de trastorno mental según la 5ta versión del manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)

La quinta y última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) publicada en mayo de 2013 señala que cada uno de los trastornos identificados en la sección II del manual (excepto los de los capítulos titulados "Trastornos del movimiento inducidos por medicamentos y otros efectos adversos de los medicamentos" y "Otras afecciones que pueden ser objeto de atención clínica") deben cumplir la definición de trastorno mental que se presenta a continuación. Aunque ninguna definición puede abarcar todos los aspectos de todos los trastornos que contiene el DSM-5, para ser definidos como trastornos mentales deben cumplir los siguientes elementos:

> *"Un trastorno mental es un síndrome caracterizado por una alteración clínicamente significativa del estado cognitivo, la regulación emocional o el comportamiento de un individuo, que refleja una difunción de los procesos psicológicos, biológicos o del desarrollo que subyacen en su función mental. Habitualmente los trastornos mentales van asociados a un estrés significativo o una discapacidad, ya*

sea social, laboral o de otras actividades importantes. Una respuesta predecible o culturalmente aceptable ante un estrés usual o una pérdida, tal como la muerte de un ser querido, no constituye un trastorno mental. Un comportamiento socialmente anómalo (ya sea político, religioso o sexual) y los conflictos existentes principalmente entre el individuo y la sociedad, no son trastornos mentales salvo que la anomalía o el conflicto sean el resultado de una disfunción del individuo, como las descritas anteriormente." (DSM-5, 2013: 5)

Podemos ver en esta definición que los rasgos o características que se plantean como componentes de un trastorno mental son bastante generales, incluso comunes, casi "vagos". Tan "desdibujados" están estos parámetros que tienen que aclarar que una respuesta predecible o culturalmente aceptable como el dolor y abatimiento por una pérdida o una muerte un ser querido, no constituyen un trastorno mental. Inmediatamente después vuelven a volverse "borrosos" los límites cuando tiene que remarcar que si los comportamientos socialmente anómalos no son resultado de una disfunción del individuo (sin explicar a que refiere el término disfunción) no son trastornos mentales.

Además de la definición de qué se entiende por trastorno mental, el manual propone una utilidad concreta de las definiciones diagnósticas que contiene:

"El diagnóstico de un trastorno mental debe tener una utilidad clínica: debe ser útil para que el médico determine el pronóstico, los planes de tratamiento y los posibles resultados del tratamiento en sus pacientes. Sin embargo, el diagnóstico de un trastorno mental no equivale a una necesidad de tratamiento. La necesidad de tratamiento es una decisión clínica compleja que debe tomar en consideración la gravedad del síntoma, su significado (p. ej. la presencia de ideas de suicidio), el sufrimiento del paciente asociado con el síntoma, la discapacidad que implican dichos síntomas, los riesgos y los beneficios de los tratamientos disponibles y otros factores (p. ej. síntomas psiquiátricos que complican otras enfermedades)." (DSM-5, 2013: 5).

En esta aclaración salta inmediatamente a la vista que la función del diagnóstico de una alteración psiquiátrica a un paciente tiene que tener una utilidad clínica y social en relación a ese paciente, tiene que tener algún valor para decidir si se trata o no al paciente. Esto muestra uno de los puntos fundamentales sobre los que basamos este trabajo y que repetimos varias veces desde el principio: la definición y clasificación de las alteraciones mentales reunidas en este manual tienen que servir para diagnosticar (y diferenciar) pacientes para luego tratarlos.

b) Definición de trastornos mentales según el manual de Clasificación Internacional de Enfermedades décima versión, capítulo quinto (ICD 10 Ch. V)

Como mencionamos anteriormente, la Organización Mundial de la Salud desarrolló en 1992 su manual de Clasificación Internacional de Enfermedades, y que el capítulo quinto de la décima versión de esa guía (ICD 10, Ch. V), está íntegramente dedicado a los tras-

tornos mentales y del comportamiento. En él se aclara que:

> *"Si bien el espectro de las manifestaciones psicopatológicas incluidas en este manual es muy amplio, las características esenciales de estos desórdenes se pueden reunir en dos grupos: por un lado estarían los síndromes en los cuales las características invariables y más prominentes son las alteraciones de las funciones cognitivas como memoria, intelecto y aprendizaje, o las sensoriales como perturbaciones del estado de conciencia o en el aprendizaje; por el otro lado estarían los síndromes cuyas manifestaciones más conspicuas se dan en las áreas de la percepción (alucinaciones), del pensamiento (delirios), del humor o de la emoción (depresión, ansiedad), o de la totalidad de los patrones de conducta y personalidad, mientras que la disfunción cognitiva o sensorial es mínima o difícil de determinar." (ICD-10, Ch. 5, 1992: 45)*

La definición de alteración mental de este manual pareciera ser más acotada que la del DSM-5 al diferenciar los síntomas relacionados a la percepción y los patrones de personalidad y conducta de aquellos relacionados con las funciones cognitivas específicamente, pero al final resulta en una sumatoria que vuelve a englobar gran parte de los fenómenos psicológicos y comportamentales de la cotidianeidad con lo cual nuevamente se torna oscura y laxa.

1.2.4 Aproximación a las alteraciones psiquiátricas desde las Neurociencias

Al comienzo de este capítulo señalamos que la investigación neurofisiológica de la etiopatología, patogénesis y mecanismos biológicos subyacentes a las alteraciones psiquiátricas, quedaba en manos de las Neurociencias, encarando sus aspectos cognitivos y neurobiológicos desde una aproximación experimental. Para realizar esta investigación, y dadas las actuales falencias en la comprensión de la neurobiología que subyace a dichos procesos mentales, la problemática relacionada con la asociación entre los complejos sustratos genéticos y del desarrollo con los comportamientos normales y anormales (Hyman, 2010), la limitación de las herramientas tecnológicas actuales, la ausencia de biomarcadores[13] válidos para estas patología y la imposibilidad bioética de la experimentación directa con humanos, la investigación neurocientífica se vale para su avance del estudio de imágenes obtenidas por métodos no invasivos (fMRI, TAC, PET, EEG, etc.), así como del estudio y análisis de tejido histopatológico *post-mortem* y, por sobre todo, del diseño, fabricación y puesta a punto de modelos animales.

El problema en este punto surge de la extrema dificultad de lograr obtener un modelo animal que represente fielmente las alteraciones psiquiátricas humanas y que abarque la fenomenología completa (síntomas y expresiones clínicas) de estos trastornos (Nestler, 2010; Arguello, 2008; Hyman, 2010, Hyman 2007; Salgado, 2013; Fernando, 2011; Koch, 2006). Por este motivo la estrategia que

13 A lo largo de esta Tesis, usaremos el término "biomarcador" o marcador biológico para referirnos ampliamente a todas aquellas sustancias utilizadas como indicadores de un estado biológico normal, patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico que debe poder medirse objetivamente y ser evaluado como un indicador de un proceso específico.

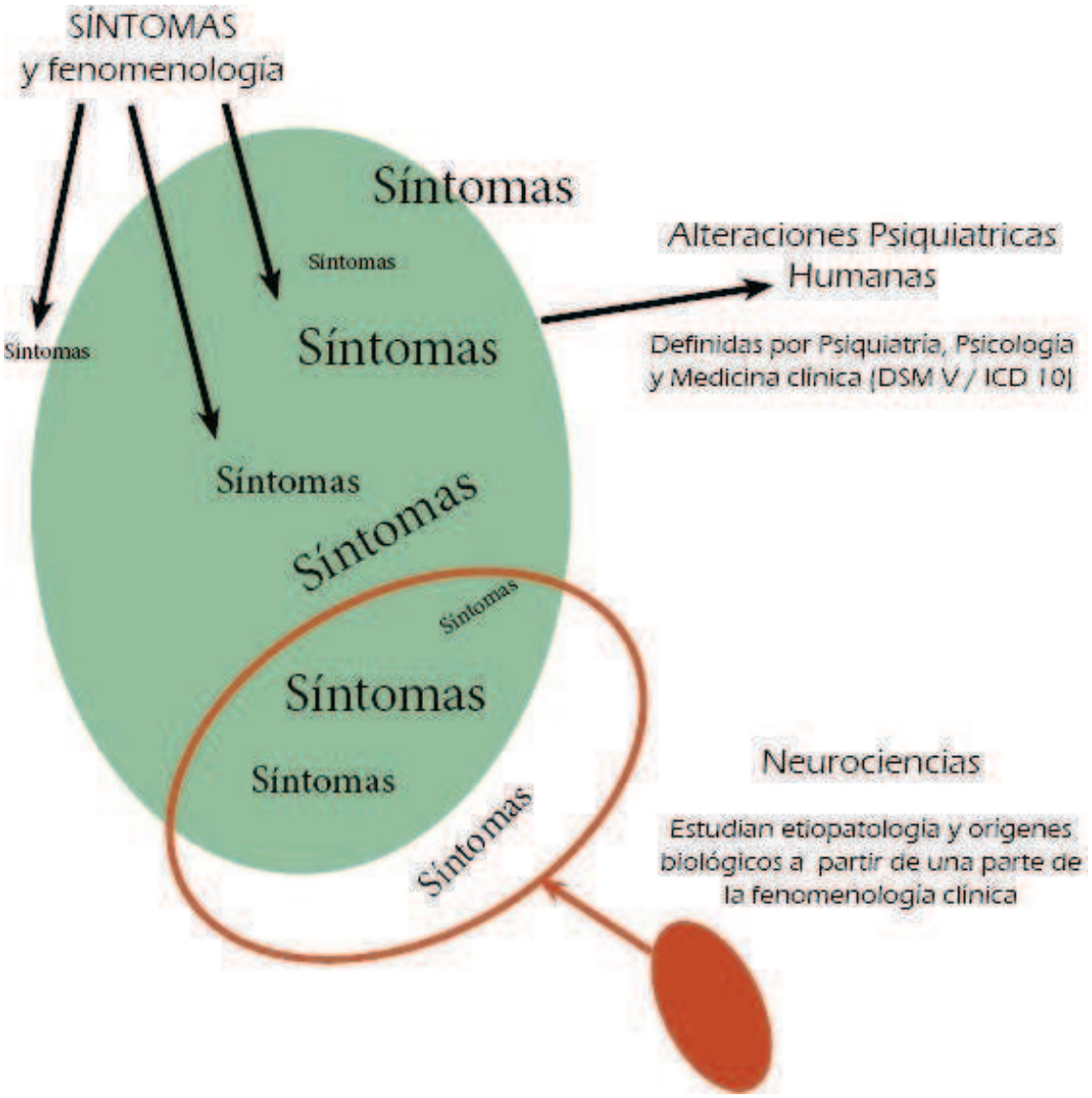

Figura 2.- Esquema de abordaje de las neurociencias y la clínica a las alteraciones psiquiátricas humanas. La Psicología, la Psiquiatría y la Medicina Clínica definen una determinada alteración psiquiátrica como un conjunto de síntomas de entre el espectro fenomenológico de los pacientes (conjunto verde). De este grupo de síntomas, las neurociencias toman una parte que se suma a observaciones experimentales para estudiar la etiopatología de la alteración determinada (conjunto rojo).

suele ser elegida por los investigadores es la de "fragmentar", "simplificar" y/o "descomponer" las patologías en distintos componentes anatomofisiológicos de los procesos patofisiológicos, en la búsqueda de aquellos componentes heredables que supongan más proximidad a las raíces genéticas del síndrome completo. A estos componentes heredables se los conoce como "endofenotipos", y es a partir de estos endofenotipos y otras observaciones experimentales que los investigadores pueden postular hipótesis y teorías y generar modelos animales que "reflejen" estos fragmentos de enfermedad para testearlas y eventualmente poder desarrollar o probar nuevas drogas para su tratamiento en el hombre. En la Figura 2 se esquematiza esta división de tareas entre la definición, diagnóstico y tratamientos posibles de las alteraciones psiquiátricas humanas y el estudio de sus bases biológicas.

Acerca de los endofenotipos

El término endofenotípo fue usado por primera vez en 1966 por Bernard John y Kenneth Lewis para nombrar una característica que no era ni el genotipo conocido ni el fenotipo observado en el muestreo de la distribución geográfica de variabilidad cromosómica de ciertos insectos en Australia. Los investigadores observaron que las variaciones geográficas que observaban no eran debidas al exofenotípo (o fenotipo clásico) de los insectos sino a otra cosa, a la que denominaron en contraposición "endofenotípo", es decir, no los caracteres observables obvios del fenotipo sino algo interno que no era perceptible por los sentidos desnudos (John y Lewis, 1966). En 1972, luego de muchos años de estudio de mellizos diagnosticados con síntomas relacionados con la esquizofrenia, Irvig Gottesman y James Shields llegaron a la conclusión que era necesario un concepto que hiciera de puente entre los genes y el comportamiento, y redefinieron el concepto de endofenotípo de John y Lewis, ya que era evidente para ellos que la clasificación de los trastornos psicológicos basados en los fenotipos observables (síntomas clínicos) no era útil para la disección genética de estas patologías (Gottesman y Shields, 1972). Aplicándolo a sus estudios sobre esquizofrenia, dichos investigadores dieron los primeros pasos para dotar de características definitorias o "reglas" para convertir el término en algo operacional al estudio de las alteraciones psiquiátricas.

Al introducir el concepto de endofenotípo, Gottesman y Shield trataban de abordar dos apremiantes necesidades de la investigación psicopatológica que planteamos anteriormente: la alta heterogeneidad de la fenomenología clínica y los mecanismos específicos de las etiologías subyacentes para los riesgos de desarrollar esas psicopatologías. Es imprescindible entender que, para el concepto de endofenotípo de Gottesman y Shields, los genes no son endofenotipos, así como tampoco lo son los síntomas del trastorno (correspondientes al fenotipo) que son fácilmente accesibles a la observación del ojo desnudo o a una entrevista psicológica (Gottesman y McGue, 2015). Es decir, los endofenotipos están a medio camino entre el genotipo y el fenotipo, y tendrían como misión oficiar de "pistas" que relacionen el último con el primero.

Antes de arribar a la definición operacional actual de endofenotípo, resulta de interés para este trabajo explicitar algunas advertencias que estos autores hacen antes de definir las reglas para la generación de endofenotipos. En palabras de Gottesman y Shields:

> *"El concepto de endofenotípo fue desarrollado en el contexto de la genética del comportamiento y de la genética psiquiátrica. Es por lo tanto relativamente menos importante, aunque teniéndolo siempre en*

mente, los roles del ambiente y los factores epigenéticos en las etiológicas distantes o las patofisiologías intermedias de los desórdenes mentales" (Gottesman y McGue, 2015: 2)[14].

Aquí los autores de la cita intentan dejar en claro que, si bien el ambiente y los factores epigenéticos potencialmente involucrados en las psicopatologías pueden tener un rol lejano en su etiología, para la postulación de un endofenotípo hay que tener en cuenta la genética, tanto comportamental como psiquiátrica, pero finalmente la genética.

Veamos ahora entonces algunas reglas que sugieren los autores para la identificación de endofenotipos. Un endofenotípo debe estar asociado a uno o más fenotipos de interés en la población general, debe ser heredable (lo que los hace distintos a los biomarcadores que en general no necesitan serlo); el nivel necesario o deseable de heredabilidad de un fenotipo esta aún abierto a la experiencia empírica (Glahn *et al.*, 2012). Un endofenotípo es idealmente independiente del estado de la patología, es decir que va a ser detectable esté o no la patología en curso, remisión o desaparecida, pero debe ser regida por el rango etario si la misma tiene componentes del desarrollo, y debe poder ser observado por alguna prueba adecuada. Dado que un endofenotípo y su patología asociada comparten una predisposición genética en común, dicha patología co-segrega con el endofenotípo dentro de la familia. Finalmente un endofenotípo identificado en un paciente con la enfermedad aparecerá en sus parientes clínicamente sanos con mayor probabilidad que en la población control, esto quiere decir que aunque el endofenotípo sea ampliamente necesario para el desarrollo de una patología, no es suficiente para determinar la presencia de la patología. Consecuentemente, algunos parientes no afectados habrán heredado una predisposición genética en común y por lo tanto manifestarán el endofenotípo en una tasa más elevada que la población común no relacionada. En este sentido, un endofenotípo puede ser usado para identificar parientes con alto riesgo de desarrollar la patología y así incrementar el poder estadístico en la investigación genética aumentando el número de sujetos con genotipos de interés (Gottesman y McGue, 2015).

Resumiendo entonces, la definición de un endofenotípo es que es una característica que …

1) … está asociado a una patología dentro de una población

2) … es heredable

3) … es independiente del estado en que se encuentre la patología

4) … co-segrega junto a la enfermedad en una familia

5) … si se encuentra en algún/os miembro/s de una familia va a aparecer en miembros no afectados por la patología en esa familia en mayor proporción que en la población general.

De estas cinco condiciones para la identificación de endofenotipos se desprende que éstos son biomarcadores para las patologías neuropsiquiátricas,

14 El texto original en inglés dice: "*The concept was developed in the context of behavioral and psychiatric genetics. It is therefore relatively less concerned with, but mindful of, the roles of environmental and epigenetic factors in the distal etiologies and intermediate pathophysiologies of mental disorders.*"

pero sólo cierto grupo especial de biomarcadores son candidatos a endofenotipos. Es decir, todos los endofenotipos son biomarcadores, pero no todos los biomarcadores son endofenotipos sino tan sólo el subgrupo que cumpla con las condiciones enumeradas anteriormente. Esto puede verse claramente en la Figura 3.

Para resumir y finalizar esta sección, podemos decir que desde la perspectiva de las Neurociencias, las alteraciones psiquiátricas humanas son enfermedades heterogéneas en su sintomatología, altamente prevalentes, resultado de múltiples factores causales que confluyen en un mismo fenotipo que afectan el estado cognitivo, la regulación emocional o el comportamiento de un individuo y pueden ser estudiados a partir de biomarcadores particulares llamados endofenotipos.

También hemos visto en este apartado que debido a la limitación de las herramientas tecnológicas actuales y la imposibilidad bioética de la experimentación directa con humanos, la investigación neurocientífica de estos endofenotipos candidatos a ser parte causante de estas patologías solo podía valerse de técnicas de obtención de imágenes por métodos no invasivos, del estudio y análisis de tejido histopatológico *post-mortem* y por sobre todo del diseño, fabricación y utilización de modelos animales. Veamos ahora entonces de qué se tratan los modelos científicos, y en particular los modelos animales.

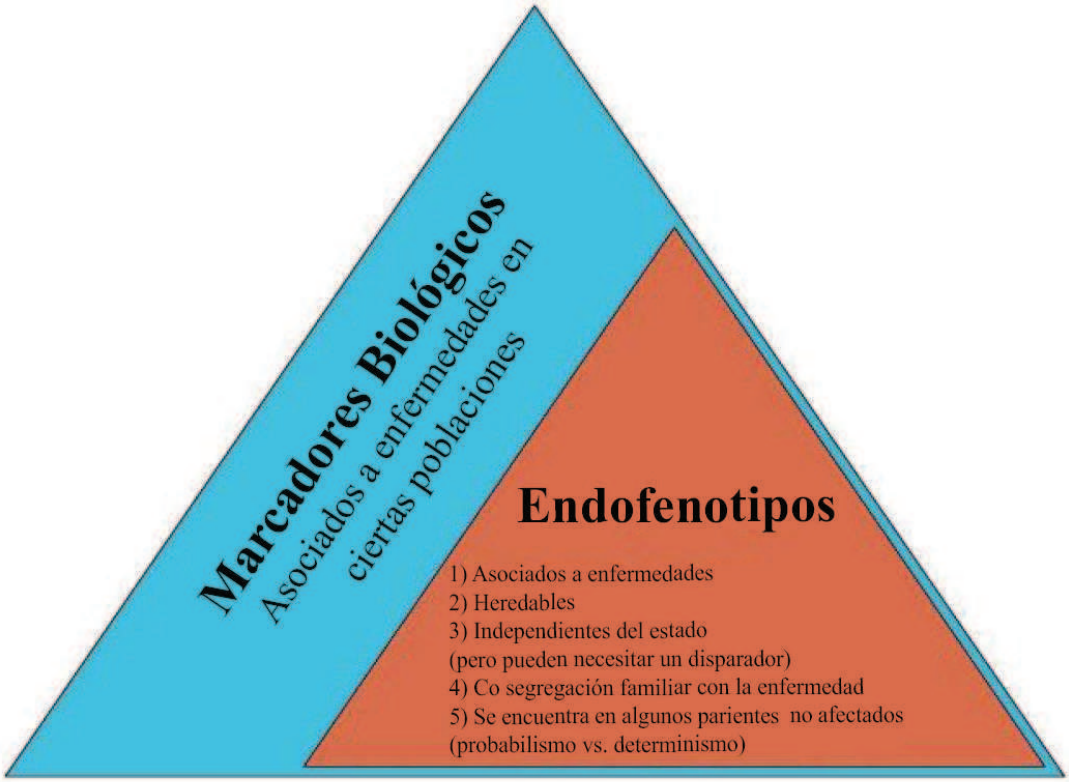

Figura 3.- Esquema visual de la relación entre biomarcadores genéricos y el subgrupo especial definido como endofenotipos. Los criterios actuales para determinar un fenotipo están diseñados directamente para la investigación clínica en psicopatologías, dirigidos a sacar conclusiones significativas sobre la etiología de esas psicopatologías. (Extraído y adaptado de Gottesman y Gould, 2007).

1.3 Acerca de los modelos

1.3.1 Modelos en ciencia

Desde el nacimiento de la ciencia la construcción de modelos ha sido una herramienta indispensable para el desarrollo de las distintas disciplinas que fueron apareciendo a lo largo del tiempo. Concretamente, los modelos nacen con las ciencias formales (la lógica y la matemática) como un concepto semántico muy preciso: toda interpretación de un sistema axiomático que hace que todos sus axiomas y teoremas se transformen en proposiciones verdaderas es un modelo de ese sistema axiomático (Klimovsky y Boido, 2005: 127). En la Modernidad, Galileo retoma la concepción de modelo para aplicarlo a la naciente ciencia experimental, planteando como premisa el uso de modelos que "recorten la realidad" en lugar de la realidad en toda su complejidad (Klimovsky y Boido, 2005: 129). Posteriormente, las ciencias naturales retoman la concepción que las ciencias formales hacen de los modelos y lo reformulan basándose en la visión heredada del positivismo de los años 20 y 30 (neopositivismo lógico). En esta concepción una teoría científica sería un sistema axiomático interpretado (Lombardi, 2010), gracias a lo cual comienzan a ramificarse las funciones, tipos y aplicaciones de los modelos a todas las ramas de las ciencias que van apareciendo. Actualmente nos encontramos con una gigantesca variedad de modelos cuyas relaciones y funciones con los sistemas modelados varían en función de los distintos objetos y ámbitos de estudio en que se desarrolla cada disciplina científica. De esta forma se han desarrollado modelos como los de sondeo, modelos fenomenológicos, computacionales, de desarrollo, explicativos, empobrecidos, de prueba, modelos idealizados, modelos teóricos, las maquetas, los modelos heurísticos, de caricatura, didácticos, de fantasía, de juguetes, imaginarios, matemáticos, de sustitución, icónicos, formales, analógicos, instrumentales y los modelos animales, entre otros, cada uno relacionándose en distinta forma con sus sistemas de referencia.

Los modelos tienen una importancia central en la mayoría de los contextos científicos ya que juegan un rol esencial en la adquisición y organización del conocimiento científico. Roman Frigg dice que solemos utilizar modelos para descubrir o entender características del objeto para el cual son modelo (Frigg, 2006). A esto Hernán Accorinti aclara que los modelos permiten predecir y explicar la forma en que se comportan los componentes de un sistema mediante la manipulación de sus variables relevantes (Accorinti, 2015). Retomaremos este punto de la relevancia de ciertos aspectos del sistema estudiado más adelante en relación con los modelos animales de alteraciones psiquiátricas.

Sin intención de abordar el debate filosófico sobre la ontogenia del concepto y sus acepciones, Daniela Bailer-Jones señala que los modelos científicos son:

> *"Una descripción interpretativa de un fenómeno (un objeto o un fenómeno) que facilita el acceso perceptual o intelectual a dicho fenómeno"*[15] *(Bailer-Jones, 2003: 61).*

Más allá de la definición de qué son los modelos científicos, hay un aspecto que es común a todos los modelos, y es la relación entre ellos y los sistemas a los cuales están sustituyendo o modelando, y en esto la gran mayoría de los autores que se dedican al tema están de acuerdo: con el fin de ser una fuente de conocimiento, un modelo en ciencia debe ser representativo de aquello que se desea conocer (Frigg, 2002, Hughes, 1997; Suárez, 2010; Frigg y Hartmann, Fall 2012 Edition; Bailer-Jones, 2003; van Fraassen, 1980; Suppes, 2002; da Costa y French, 2000;Giere, 1998; Giere, 2004; Teller, 2001; Hughes, 1997). Significan, describen o imitan una parte seleccionada del mundo. En este sentido, un modelo científico nos puede decir algo acerca de los sistemas que nos interesan sólo si asumimos que algunos aspectos del modelo tienen homólogos en el mundo. Por lo tanto, si queremos aprender algo sobre el mundo a través de un modelo científico tenemos que comprometernos a la afirmación de que el modelo implica algún tipo de representación. Si bien vemos que hay cierto acuerdo en cuanto a que la representación es una de las funciones más importantes a las que responden los modelos en ciencia, no se trata de la única, siendo que actualmente se postulan otras opciones. Una de estas variantes es la que plantea Tarja Knuuttila sobre que los modelos pueden ser meros instrumentos para intervenir o manipular el mundo (Knuuttila, 2011).

Se plantea entonces la discusión sobre cuál es la naturaleza de esa relación que vincula a un modelo y su objeto o sistema *target*[16] que logra que ese modelo sea representativo científicamente, y si bien esa discusión sigue vigente con toda su fuerza en la actualidad y su tratamiento nos requeriría la elaboración de un trabajo tanto o más extenso que el presente, sí podemos decir que hay dos principales preguntas con las que se enfrentan quienes investigan este problema desde el punto de vista semántico:

1. ¿Qué nos dicen los modelos y que aprendemos de ellos?
2. ¿En virtud de qué relación un modelo es la representación de algo, en qué forma se representan los fenómenos?

En función de esta última pregunta sobre la forma en la cual se pueden representar los fenómenos, la bibliografía nos dice que una representación puede ser estructuralmente isomórfica (van

15 El texto original en inglés dice: *"…a model is an interpretative description of a phenomenon (object or process) that facilitates perceptual as well as intellectual access to that phenomenon"*

16 El termino sistema *target* o sistema blanco es utilizada en los modelos formales para denotar el objeto o sistema axiomático a ser modelado. Durante todo el trabajo lo utilizaremos con este sentido de "sistema u objeto que se intenta modelar".

Fraassen, 1980; Suppes, 2002), concepto que se arrastra desde los modelos formales en el cual existe un mapeo uno a uno[17] entre los elementos del modelo y los de su sistema representado preservando las relaciones y propiedades entre los elementos en cada uno de los dos sistemas; puede ser parcialmente isomórfica (da Costa y French, 2000), en el cual no todos los elementos cumplen con este requisito; o puede ser similar total o parcialmente (Giere, 1998; Giere, 2004; Teller, 2001), relación menos restrictiva en la que se pueden determinar características similares entre los sistemas siempre y cuando se definan criterios de relevancia. Estas últimas formas de representación pierden fuerza y quedan vacías si no se especifica claramente qué grado de similitud tiene el modelo con su sistema *target* o cuáles son los aspectos relevantes que definen al sistema que tiene que tener como similitudes (Frigg y Hartmann, 2012), ya que si no, por sentido común, cualquier cosa puede ser similar a cualquier otra en algún aspecto. La relación entre el modelo y el sistema modelado también puede ser de analogía: un modelo será análogo a su sistema, si ambos tienen similitudes relevantes entre sí. Otras formas en las que un modelo puede representar son a escala, idealizada o fenomenológicamente (cuando lo que se modela es el fenómeno visible y no sus mecanismos causales u ocultos).

17 Para cada elemento de un sistema existe un elemento en el modelo, al igual que para las relaciones que presentan los elementos del sistema.

Entonces desde el punto de vista semántico de los modelos científicos, estos pueden ser una representación de todo el sistema o de una parte seleccionada de él, o pueden ser representaciones de teorías en el sentido de interpretar las leyes o axiomas de dichas teorías. Si es una representación de una parte del mundo los modelos pueden referir a datos o a fenómenos, pero dado esto, queda implícito que los modelos son representaciones de un sistema particular. Esto significa que un modelo nunca puede modelar distintas cosas al mismo tiempo: un modelo particular es siempre un modelo de algo en particular, está dirigido a un fenómeno en particular (Frigg, 2002).

Por otro lado, desde un enfoque epistemológico hacia los modelos, el foco recae en la pregunta sobre el ¿cómo se convierte el conocimiento obtenido del modelo hacia lo modelado?, es decir, si el conocimiento obtenido por el modelo sirve o no para obtener conocimiento sobre lo modelado, por lo cual, al momento de plantear el uso de modelos en ciencia, resulta crítico formular las siguientes preguntas: ¿en base a qué se convierten o pueden trasladar o transpolar los conocimientos obtenidos por ellos a su objeto modelado? ¿Qué podemos aprender de los modelos o cómo conocemos a través de ellos? Estas preguntas van a resultar fundamentales en el análisis de los

modelos animales de alteraciones psiquiátricas.

Finalmente, desde el punto de vista ontológico nos preguntamos ¿qué tipo de cosa son los modelos? O bien, ¿qué, o sobre qué son los modelos? En este sentido, los modelos pueden ser objetos ficcionales, descripciones, ecuaciones u objetos físicos (modelos materiales): entidades físicas que sirvan como representación científica de otra cosa, u organismos modelo.

Considerando los puntos de vista anteriores, queda bastante claro entonces que, sea cual sea la forma de representación que presente un modelo en relación a su sistema modelado, las características relevantes y definitorias del sistema tienen que estar presente en el modelo, y es esta forma de representación de esas variables o características relevantes la que variará entre uno y otro tipo de modelo.

1.3.2 Modelos animales

Como acabamos de ver, una clase particular de los modelos científicos son los modelos animales, modelos que como tales, deberían cumplir al menos con los mismos requisitos básicos que los modelos científicos en general con características especiales en relación a su objetivo particular. Los modelos animales son, al decir de Jann Hau:

> *"… objetos animados o imitaciones, una ´imagen del hombre´ (u otras especies) usada para investigar un fenómeno fisiológico o patológico en particular"*[18] *(Hau y Van Hoosier, 2002: 2).*

El término "modelo animal" se suele utilizar para describir el empleo de un animal criado específicamente en el laboratorio para estudiar algunos procesos fisiológicos determinados en el cual el interés no es la fisiología especifica del animal sino su analogía con el mismo proceso fisiológico en el hombre (Starret, 2003).

Retomando una de las posibles formas en que vimos que un modelo podía ser representativo, Bruce Overmier (1992) dice en su libro "*Animal models of human pathology: A bibliography of a quarter century of behavioral research*" que un modelo animal de laboratorio describe un fenómeno biológico que esa especie tiene en común con la especie a la que modela, y hace hincapié en que la palabra clave para entender el concepto de animal de laboratorio es "analogía". En la misma sintonía, Susan Starret (2003) dice que, si bien modelizar organismos envuelve cierto grado de idealización, lo que los convierte en modelo es que el investigador ha establecido cierta analogía entre el organismo modelo y el organismo sobre el cual se van a generar conclusiones, y se emplea para realizar inferencias sobre características particulares del organismo modelado. A esto, Hau acota que lo que generalmente se entiende cuando se utiliza el termino animal de laboratorio, es que modela al ser humano;

18 El texto original en inglés dice: "*An animal model is thus an animated object of imitation in the image of humans (or other species), used to investigate biological or pathobiological phenomena*"

"no es la imagen del animal utilizado lo que importa en la investigación sino la analogía de los comportamientos fisiológicos de ese animal con respecto a nosotros u otra especie"[19] *(Hau, 2008: 3).*

De los comentarios de Starret y Hau parece bastante claro que el objetivo de la utilización de modelos animales seria precisamente modelar aspectos determinados del ser humano. Esto mismo es lo que parece decir Stanford Wessler cuando plantea que:

"Ningún diccionario describe un modelo animal, menos aún un modelo animal de una enfermedad, sin embargo nosotros podemos definirla para nuestros propósitos como un organismo vivo con un proceso patológico heredado, adquirido naturalmente o inducido artificialmente que de una u otra manera recuerda fielmente el mismo proceso patológico en el hombre"[20] *(Wessler, 1976: xi).*

Lo que parece sugerir Wessler con este comentario es que no habría una única definición de un modelo animal -que de hecho no la hay- sino que en definitiva se trata de una herramienta para estudiar una patología humana en un animal no humano, siempre y cuando el fenómeno observado en el humano pueda encontrarse reflejado "fielmente" en el animal que servirá como modelo. Vemos aquí una vez más la importancia de la analogía u homología que debe existir en el fenómeno observado entre el animal con el que quiere estudiarse un fenómeno y el humano que lo presenta. Veamos ahora qué tipos de modelos animales hay y cuáles son sus características generales.

a) Tipos y clasificación de modelos animales

Anteriormente hemos visto que existe una enorme cantidad de tipos de modelos en ciencia, y acabamos de ver la importancia de los modelos animales dentro de ellos, pero ¿cómo saber cuál elegir para cada tipo de investigación que realizamos? ¿Qué tipos de modelos animales hay y para qué los podemos usar?

En este sentido tanto Jann Hau en el capítulo *Animal Models* de su libro "*Handbook of Laboratory Animal Science*" (Hau, 2003) como Michael Rand en su capítulo *Selection of biomedical animal models* del libro "*Sourcebook of models for biomedical research*" (Rand, 2008), acuerdan en que una primer división de los modelos animales para el estudio de enfermedades humanas debe contemplar las siguientes categorías:

1. Inducidos (o experimentales), son aquellos modelos en los que, a partir de la mencionada "normalidad" del animal, se crea la patología mediante modificaciones quirúrgicas, genéticas o químicas, entre otras metodologías. Un ejemplo de este tipo de modelos sería un infarto del miocardio inducido por la ligadura quirúrgica de la arteria coronaria en roedores.

19 El texto original dice: "*It is not the image of the used animal that is the focus of research but the analogy of the physiological behavior of this animal to our own (or another) species*"

20 El texto original dice: "*No dictionary describes an animal model, much less an animal model of disease, and so we can define it for our purposes here as a living organism with an inherited, naturally acquired, or induced pathological process that in one or more respects closely resembles the same phenomenon occurring in man.*"

2. Espontáneos. Los modelos espontáneos son variantes genéticas (o naturales, menos frecuentemente) que imitan una condición humana en particular. Estas variantes ocurren naturalmente a través de mutaciones y no por inducción experimental. Los ratones "*nude*", carentes naturalmente del timo (o con un timo rudimentario y subdesarrollado) para estudios inmunológicos, para trasplantes o cáncer son un ejemplo de este tipo de modelos

3. Transgénicos. Los modelos transgénicos son un subgrupo de los modelos inducidos en los cuales se modifica el ADN del animal insertando o quitando partes en el genoma del animal. Ejemplo de este tipo de modelo es cualquier ratón "*knock out*" para uno o varios genes determinados.

4. Negativos. Los modelos negativos son aquellos que no reaccionan ante una patología o un estímulo químico. En estos casos, el principal uso en biomedicina es para el estudio de los mecanismos de resistencia a enfermedades. Ejemplo de este tipo de modelos son el fracaso de los gonococos para infectar ratones luego de un tratamiento experimental que induce la enfermedad en otros animales. Actualmente son utilizados con suma frecuencia en la investigación del sistema inmune.

5. Huérfanos. Los modelos huérfanos son exactamente lo opuesto a los negativos, siendo animales que presentan una enfermedad que no está presente en los humanos. Por ejemplo, los animales que presentaban el "mal de la vaca loca" eran un ejemplo de este tipo de modelo, pero hoy se usan como modelos de encefalitis espongiforme humana.

La mencionada es una primera clasificación en cuanto a la metodología o fuentes de las cuales se pueden obtener distintos tipos de modelos dentro de los animales. Sin embargo, tal como vimos anteriormente, desde un punto de vista semántico, nos interesa ver y entender cuál es la relación por la cual un modelo, en este caso un modelo animal, representa el sistema modelado, en nuestro caso de estudio, el ser humano.

Originalmente y para algunos autores, la relación que permite decir que un modelo animal representa una enfermedad humana podía ser:

1. Por su fidelidad. Esta subcategoría tiene que ver con el grado en el cual la estructura biológica del animal recuerda la humana. De esta forma una mayor fidelidad del modelo animal le otorga una mayor cercanía biológica relevante a la estructura en los humanos. Esta característica nos recuerda a la propiedad o característica de homología parcial entre un modelo y su sistema *target* que vimos como una forma de representación.

2. Por similaridad parcial. En estos casos el modelo no imita la totalidad de la patología que presentan los humanos pero tiene suficientes similitudes con criterios de relevancia para permitir que sean usados en el estudio de algunos aspectos o tratamientos de la enfermedad.

3. Por homología. El criterio de homología significa en este caso que los síntomas mostrados por el modelo animal son idénticos a los observados en humanos.

4. Finalmente el criterio de isomormorfismo. El isomorfismo en los modelos animales es similar al caso de un isomorfismo parcial desde el punto de vista semántico de los modelos científicos generales que vimos anteriormente. En este caso los síntomas o la anatomía de los animales son similares a los humanos, pero su etiología o carácter genético son diferentes. Un interesante ejemplo de isomorfismo es el caso referido al principio de esta Tesis entre el corazón humano y el del ratón, en el cual a nivel de órgano cada parte de uno tiene una correspondencia en el órgano del otro (cuatro cavidades, dos ventrículos y dos aurículas, epicardio, miocardio y endocardio, etc.) pero su genética constitutiva y la relación entre ese sistema y otros no tiene porqué ser la misma.

Estos cuatro ítems son entonces los criterios de clasificación de los modelos animales para poder elegir qué animal y con qué características quiero trabajar para responder a determinada pregunta, pero ¿cómo operan estas clasificaciones en el caso particular de interés para este trabajo, los modelos animales de alteraciones psiquiátricas humanas?

1.3.3 Modelos animales de alteraciones psiquiátricas humanas

Los modelos animales para el estudio de las bases neurobiológicas subyacentes a las alteraciones psiquiátricas son aquellos animales elegidos dentro de la clasificación básica de los tipos de modelo animal por los investigadores que puedan representar aquel fragmento de la patología en función de la pregunta que se quiera responder en relación a dicha patología. La dificultad se presenta cuando planteamos cuál o cuáles de las relaciones de representación enumeradas se establecen entre los modelos animales y las alteraciones psiquiátricas que se pretenden modelar. En este punto y dada la problemática anteriormente mencionada que enfrentan las Neurociencias relacionada con la tecnología y la bioética, Paul Willner (1984, 1990 y 1991) propone otros tipos de relaciones para otorgarle validez específica a un modelo animal que proporcione una robusta base biológica y para que los resultados y descubrimientos obtenidos en ellos sean utilizables y aplicables en el hombre. Un grupo de investigadores como Stewart y Kalueff, (2015); van der Staay, (2009); Koob y Zimmer, (2012); Nestler y Hyman, (2010); Belzung y Lemoine, (2011); Arguello y Gagos, 2006; Chadman, (2009) y Escorihuela y Teruel, (1998) entre otros plantean que los modelos animales de alteraciones psiquiátricas tiene que cumplir ciertos criterios de validación para que cuen-

ten con un mayor grado de credibilidad y fuerza:

1. La validez de apariencia (*face validity*) equivaldría en cierta forma a las relaciones por las cuales un modelo "se parece" a su sistema modelado, sería una forma de isomorfismo o similaridad, es decir, que la fenomenología aparente (los "síntomas") del modelo debe ser similar a la observada en el ser humano. Es decir, el modelo debería presentar síntomas (o endofenotipos) comportamentalmente análogos a los observados en la alteración del ser humano.

2. La validez de constructo o construcción (*construct validity*), cumpliría con cierta reformulación la relación de homología planteada para los modelos animales en el sentido en el cual los animales propuestos para modelar determinado aspecto de la patología tienen las mismas causas, síntomas y origen de la patología que la planteada en los seres humanos. El modelo debe presentar consistencia teórica, es decir que debe medir aquello que se pretende medir (o pretende modelar). Este tipo de validación asume que determinadas patologías (o sus explicaciones, teorías o hipótesis) pueden ser extrapoladas a otras especies. Este tipo de validación es bastante poco frecuente en el caso de las alteraciones psiquiátricas humanas ya que, como vimos, es precisamente la etiología de las mismas la que no se conoce. Para saltear el problema de la falta de conocimiento sobre las causas y orígenes de la patología (que es precisamente lo que se intenta conocer) se plantea la utilización de teorías e hipótesis fuertes sobre las etiopatologías de las alteraciones estudiadas y por lo tanto resulta más plausible obtener un modelo animal que presente esas hipótesis como análogas.

3. La validez predictiva (*predict validity*), como su nombre lo indica, debe ofrecer la posibilidad de hacer predicciones acerca de los mecanismos propuestos y sus resultados, ya sea farmacológicos o de tratamiento desde el modelo animal al ser humano sin importar demasiado la etiopatología ni las validaciones anteriores[21]. Este tipo de validez sostiene que el modelo animal discrimina o refleja eficientemente los efectos que determinada sustancia (o tratamiento no farmacológico) presenta en la condición (normal o anormal) humana que se pretende simular.

Además de los requisitos para la validación y utilidad de los modelos animales, hay determinados factores que, como vimos anteriormente, resultan fundamentales epistemológicamente para la ciencia en general y para nuestro análisis de los modelos animales en particular. Cuando hablamos acerca de los modelos en ciencia se planteó que en general deben ser apropiados como análogos del sistema que interesa. En los modelos animales es indispensable que la parte, órgano o sistema estudiado en el modelo tenga funciones similares al sistema modelado. La posi-

21 En este criterio de validez nosotros vemos cierto parecido con la concepción instrumentalista y no representacionista propuesto por Knuttila (2011) que mencionamos al principio de este capítulo.

bilidad de transferir o extrapolar la información obtenida a partir del modelo depende de la existencia de analogías con las propiedades fundamentales del sistema modelado (Rand, 2008). Lo que en definitiva plantea Willner en sus trabajos es que un modelo debe poseer al menos alguno de estos tipos de validación. Es concretamente "simplificar" un modelo complejo y buscar validar al menos una parte más simple de este sistema complejo. El problema obvio que se presenta es que muy probablemente en el modelo simplificado se pierdan características esenciales del sistema complejo original debido a la reducción operada en el modelo.

A lo largo de esta Introducción hemos definido el marco teórico y las bases bibliográficas desde las cuales abordaremos la cuestión que da origen a esta tesis: analizar epistemológicamente los problemas, límites y desafíos que presenta la construcción y utilización de modelos animales para el estudio de alteraciones psiquiátricas humanas. Planteamos que ese análisis lo desarrollaremos desde la perspectiva de la Filosofía de las Neurociencias, y desde allí definimos los conceptos centrales involucrados en esta problemática: qué son las alteraciones psiquiátricas humanas y qué disciplinas los estudian, qué son los modelos en ciencias y, en particular, qué son y para qué se utilizan los modelos animales.

CAPÍTULO II
Objetivos e hipótesis

2.1 Objetivos

2.1.1 Objetivo general

El objetivo general de esta Tesis es comprender y analizar desde la perspectiva de la Filosofía de las Neurociencias el proceso de modelización de las alteraciones psiquiátricas humanas que utilizan animales de laboratorio para su estudio y comprensión.

Para este análisis nos proponemos el desarrollo e implementación de una herramienta metodológica que nos permita plantear una estructura para analizar esta modelización con el objetivo de identificar las entidades intervinientes, los niveles de organización involucrados y los espacios o "esferas" epistemológicas y metodológicas que surgen de los distintos pasos de este proceso de creación de modelos. De este modo, se pretende "desenterrar" los supuestos que subyacen a esas relaciones para finalmente poder plantear si dichos modelos animales representan aquello que pretenden modelar.

Planteada entonces dicha estrategia de análisis, la utilizaremos para estudiar las relaciones y supuestos que sostienen la modelización animal de las alteraciones psiquiátricas humanas en general y la pondremos a prueba a través del análisis particular y profundo del caso testigo de la esquizofrenia. Posteriormente, extenderemos dicho análisis a otras de las más extendidas psicopatologías humanas: la depresión mayor, el espectro del autismo, el trastorno del déficit de atención con hiperactividad y la anorexia nerviosa, y veremos que surge de este análisis.

2.1.2 Objetivos Particulares

Utilizando la estructura desarrollada en esta Tesis como herramienta metodológica, analizaremos si la fragmentación y sobresimplificación que hacen los investigadores de la sintomatología de las distintas alteraciones psiquiátricas humanas deja "en el camino" las características fundamentales que definen a dichas psicopatologías, indagando críticamente la representatividad de los modelos

propuestos y el valor epistemológico y práctico de las inferencias y resultados obtenidos.

Por otro lado veremos si la sustitución de la sintomatología compleja propia de las alteraciones psiquiátricas humanas por un conjunto de respuestas cognitivas y psicomotrices básicas observadas en los animales deja de lado funciones y características intrínsecamente humanas tales como el lenguaje y la percepción subjetiva. Analizaremos si este recorte dificulta algún tipo de analogía u otra forma de representación por parte de los modelos planteados. En este sentido, nos preguntamos si los *test*s cognitivos y psicomotrices utilizados para medir u observar esas respuestas animales simples, al ser compartidos por varios protocolos distintos de investigación neurocientífica, no plantean dudas sobre la relación entre el resultado de un *test* genérico con los síntomas de una alteración psiquiátrica particular

Finalmente, analizaremos si las descripciones y requisitos que hacen a los modelos en ciencia y a los modelos animales en particular son tenidos en cuenta y respetados durante la construcción de modelos animales de alteraciones psiquiátricas humanas, y si no es así, que valor epistémico tienen.

2.2 Hipótesis

2.2.1 Hipótesis general

Nuestra hipótesis general de trabajo es que en alguno/s de los pasos involucrados en el desarrollo, construcción, implementación y *test*eo de los modelos animales para el estudio de alteraciones psiquiátricas humanas se asume una serie de supuestos epistemológicos, metodológicos y ontológicos que implican una representatividad de los fenómenos estudiados, al menos, cuestionable, y esto genera dudas sobre la posible utilidad clínica y fuerza espistemológica de los conocimientos que se extraigan de estos modelos.

2.2.2 Hipótesis particulares

La primer hipótesis que planteamos es que, debido a la fragmentación y la sobre simplificación del espectro fenomenológico (sintomatología) de las alteraciones psiquiátricas humanas resultantes del proceso de su modelización animal, dichos modelos animales no representan las características fundamentales que definen dichas psicopatologías. Por este motivo es cuestionable su utilidad para la realización de inferencias y la obtención de conocimiento epistemológicamente válido relacionado a cada una de las alteraciones psiquiátricas estudiada. En base a esto los modelos animales de alteraciones psiquiátricas humanas no serían, en el mejor de los casos, buenos modelos científicos.

Nuestra segunda hipótesis es que la sustitución de la sintomatología compleja que define a las distintas alteraciones psiquiátricas por un conjunto de los fenómenos psicomotrices y cognitivos simples que finalmente resultan de los *test*s en los modelos animales, deja de lado capacidades y características humanas únicas como el lenguaje o la percepción subjetiva que son constitutivas del diagnóstico de esas psicopatologías, y esa deficiencia imposibilita cualquier tipo de analogía o equivalencia entre el fenómeno estudiado en el hombre y su potencial modelo animal. Asimismo, la utilización de esos *test* psicomotrices y cognitivos estandarizados compartidos por varios protocolos experimentales en Neurociencias, dificulta y desdibuja la relación particular entre los resultados obtenidos a partir de los modelos animales y la fenomenología específica de la psicopatología del ser humano, lo cual le resta aún más representatividad al modelo.

Finalmente la última hipótesis que planteamos es que las descripciones y requisitos de los modelos generales en ciencia y de los modelos animales en particular no parecen ser respetados ni tenidos en cuenta al momento del desarrollo, construcción y testeo de los modelos animales para alteraciones psiquiátricas humanas, lo que los hace epistemológicamente cuestionables como modelos.

SECCIÓN II

Materiales y métodos

CAPITULO III
Materiales

Esta Tesis se desarrolló basada principalmente en la investigación y estudio de bibliografía especializada. Los cuatro pilares sobre los que se construyen los argumentos y el desarrollo de la estructura de análisis propuesta se apoyan en la lectura de distintos autores de referencia en cada uno de ellos.

Así es como para el área de la Filosofía de la Ciencia que aporta la base epistemológica y metodológica necesaria para este trabajo, recurrimos a los textos de Gregorio Klimovsky (1997, 2005), Mario Bunge (1973, 1969), Massimo Pigliucci (2008) y Alan Chalmers (2000), entre otros pensadores contemporáneos.

En cuanto al acercamiento desde Filosofía de las Neurociencias, al ser escasa la bibliografía especializada correspondiente a dicha área por lo novedoso del tema, nos guiamos principalmente por los escritos de Ian Gold y Andina Roskies (2008), así como en el capítulo de Filosofía de las Neurociencias de "*The Stanford Encyclopedia of Philosophy*" editado por John Bickle, Peter Mandik y Anthony Landreth (2012), el libro "*Theory and Method in the Neurosciences*" editado por Peter Machamer, Rick Grush y Paul McLaughlin (2001) y en el libro "*Neurophilosophy*" de Patricia Churchland (1986), éste último fundamentalmente a los fines de clarificar las diferencias entre la disciplina que esta autora creó, la Neurofilosofía, y el enfoque con el que trabajamos nosotros, la Filosofía de las Neurociencias.

En función de entender y operar con las definiciones y criterios diagnósticos de las psicopatologías humanas desde la clínica, utilizamos las últimas versiones de los manuales de diagnóstico y tratamiento de psicopatologías DSM-IV TR (2000) y DSM-5 (2013), y el capítulo V del ICD-10 (1992).

El análisis de la estructura de modelado en ciencia y la comprensión sobre las funciones y orígenes de los modelos en la ciencia en general lo realizamos basándonos el libro "*Fictions in science: philosophical essays on modeling and idealisation*" editado por Mauricio Suarez (2008), y en otros trabajos del mismo autor y de Roman Frigg (2002), así como en trabajos de Tarja Knuttilla (2011), Hughes (1997), Olimpia Lombardi (2010), Daniela Bailer-Jones (2003) y Baas van Fraassen (1980). Finalmente nos resultó de especial utilidad el capítulo acerca de los modelos en la ciencia de "*The Stan-*

ford Encyclopedia of Philosophy" editado por Roman Frigg y Stephan Hartmann (2012).

En cuanto al enfoque metodológico y conceptual de los modelos animales nos basamos, entre otros textos, en el libro "*Sourcebook of models for biomedical Research*" editado por Michael Conn (2007), en el capítulo de Jann Hau "*Animal models for human diseases*" del mismo libro, en el libro "*Animal Models for the Study of Human Disease*" editado también por Michael Conn (2013), en el manual "*Handbook of laboratory animal science: essential principles and practices*", editado por Jann Hau (2002), y en los artículos y *reviews* más citados en la bibliografía de referencia.

Con el fin de comprender qué son y cuál es la función los endofenotipos en el estudio de las alteraciones psiquiátricas humanas estudiamos los trabajos originales de Gottesman y Shields (1972) y Gottesman y McGue (2015), así como el manual "*The Handbook of Neuropsychiatric biomarkers and endophenotipes*" editado por Michael Ritsner (2009).

Finalmente, para la comprensión del enfoque de las distintas alteraciones psiquiátricas analizadas en este trabajo y el desarrollo de los modelos animales que hacen los neurocientíficos para ellas nos basamos principalmente en los trabajos publicados en revistas de alto impacto como los de Michael Koch (2006), Eric Netler y Steven Hyman (2010), de Gorge Koob (2012), como los más citados, y en los libros "*Handbook of Clinical Neurology*" editado por Michael Aminoff (2012), "*Neurobiology of Brain Disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders*", editado por Michael Zigmond (2014), "*Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition)*", editado por Roger Rosenberg y Juan Pascual (2014), y en toda una serie de trabajos publicados en revistas de primer nivel sobre Biología, Neurobiología, Biomedicina, Filosofía de la Ciencia y Filosofía de la Neurociencia entre los años 1970 y 2016, incluyendo publicaciones fundacionales sobre la neurobiología de las alteraciones mentales humanas y su historia y desarrollo terapéutico como "*Madness: A Brief History*" de Roy Porter (2002), "*Historia de la locura en la época clásica*" de Michel Foucault (1967), y "Locos y degenerados. Una genealogía de la Psiquiatría ampliada" de Sandra Caponi (2014).

La investigación y lectura crítica de todo este material bibliográfico nos permitió utilizar y plantear el contexto y los elementos necesarios para poder elaborar una estructura que nos sirviera como herramienta metodológica para el análisis del proceso de construcción de los modelos animales de alteraciones psiquiátricas humanas. Esa estructura la aplicamos precisamente al análisis de la esquizofrenia y a varias de las psicopatologías más ampliamente extendidas en la población mundial. A continuación desarrollaremos esa estructura.

CAPÍTULO IV
Métodos

4.1 Desarrollo de una estructura de análisis.

Lo primero que hicimos fue ordenar y clasificar la información provista por la literatura anteriormente nombrada para tener un marco teórico de la generalidad de los temas y ámbitos de incumbencia que forman parte de la temática explorada en este trabajo. A partir del análisis de estas lecturas nos dimos cuenta que la modelización animal de alteraciones psiquiátricas humanas se sostenía principalmente en cuatro pilares epistemológicos que constituían una serie de pasos metodológicos sucesivos que desembocaban en el testeo comportamental y psicomotor de los animales que debían ser la contraparte de los síntomas psiquiátricos humanos. Estos pilares o ámbitos disciplinares y epistemológicos eran primeramente las definiciones de las patologías; luego venía el abordaje experimental por parte de las Neurociencias y la postulación de hipótesis y teorías, a eso inevitablemente le seguía el diseño y construcción de los modelos animales para testearlas y finalmente los *test*s cognitivos y psicomotores para observar los comportamientos predichos y esperados.

Nuestro paso siguiente, y sobre la base de esos cuatro pilares, fue el desarrollo de una estructura que nos sirviera como una herramienta metodológica que nos permitiera analizar el proceso de modelización animal común a todas las alteraciones psiquiátricas. Tras haber identificado en la estructura de modelización general las entidades, niveles y relaciones que tienen los distintos espacios epistemológicos o esferas disciplinares y metodológicas, aplicamos esta herramienta al análisis profundo de la modelización animal de la esquizofrenia como caso testigo. Reemplazamos entonces en nuestro esquema a cada uno de los espacios teóricos de análisis epistemológico con los elementos reales que componen la creación de modelos animales de esquizofrenia.

Así establecimos todos los síntomas que definen la patología según los manuales de diagnóstico de la clínica, seguido por la concepción neurocientífica de esta psicopatología y de aquellos fenómenos que para esta disciplina son importantes para su estudio. Luego definimos cuáles son las hipótesis y teorías postuladas para explicar sus bases biológicas y en función de eso los tipos de modelo que podrían ser utilizados para testearlas, las metodologías de construcción de los modelos animales relacionadas con las dimensiones de estudio involucradas, los tipos de modelo animal más utilizados para el estudio de la esquizofrenia y finalmente los *test* cognitivos y psicomotrices utilizados para probar las hipótesis postuladas para explicar la etiología de esta psicopatología.

Para lograr reconocer si nuestro análisis estructural y teórico concordaba con el trabajo realmente realizando el laboratorio, aplicamos nuestra estructura a varios trabajos recientes que desarrollan y utilizan modelos animales de esquizofrenia para probar las distintas hipótesis planteadas. La definición clínica de la esquizofrenia a partir de su sintomatología era la misma presentada en el esquema general realizado anteriormente, por lo cual en cada trabajo planteamos lo que los autores referían en cuanto a su interpretación de la esquizofrenia, cuál era la hipótesis sobre la que se basaban y cuáles eran las hipotesis que querían probar, cuál era el modelo elegido y por qué, y cuáles eran los *test* mediante los cuales pondrían a prueba sus hipótesis. Los trabajos fueron elegidos por su actualidad y en función de los animales más utilizados como modelos de esquizofrenia (ratones) o los más novedosos (pez cebra, *Zebrafish* en inglés), para poder estudiar y ejemplificar lo que realmente se modela en los laboratorios.

Tras haber visto que la estructura de análisis desarrollada era pertinente y útil para el estudio de los modelos animales de esquizofrenia, quisimos ver si era apropiado y aplicable a otras alteraciones psiquiátricas. Pasamos entonces a analizar mediante nuestra estructura otras cuatro psicopatologías de alto impacto en la población mundial: la depresión mayor, la anorexia nerviosa, el trastorno del espectro del autismo y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. De cada uno de ellas analizamos algunos trabajos muy recientemente publicados en revistas de alto nivel en sus especialidades, y nuevamente establecimos cual era la sintomatología de la definición clínica de cada una, la interpretación neurocientífica de ellas, las hipótesis planteadas, los modelos animales a ser utilizados y sus motivos, y los *tests* utilizados para comprobar las hipótesis. A partir del análisis de todos estos trabajos mediante la aplicación de nuestra herramienta metodológica, extrajimos nuestras conclusiones. Veremos ahora el desarrollo de cada uno de estos pasos.

SECCIÓN III

Análisis del modelado animal para el estudio de las alteraciones psiquiátricas humanas.

CAPÍTULO V

Desarrollo de la estructura propuesta para el análisis de los niveles, entidades y relaciones resultantes de la modelización animal.

5.1 Origen de la estructura de propuesta

Como adelantáramos en el Capítulo IV, para analizar el modo en el que los modelos animales se relacionan con las alteraciones psiquiátricas a las que pretenden modelar, y verificar si estas relaciones posibilitan la realización de inferencias válidas que permitan entender mejor dichas patologías, propondremos una estructura de análisis en la que podamos identificar las entidades, niveles de organización y disciplinas que la conforman y las relaciones que se establecen entre todos estos componentes. Durante todo el resto de este trabajo, denominaremos *esfera* a cada uno de los espacios epistémicos o conjuntos de disciplinas, entidades y niveles que constituyen un paso en el proceso de modelización animal de alteraciones psiquiátricas humanas propuestos en la estructura.

El primer paso necesario en la construcción de la estructura planteada es establecer cuál o cuáles serán los objetos o sistemas que se pretenden estudiar a partir de los modelos animales propuestos. En este caso, las entidades o sistemas *target* son aquellos fenómenos cuya característica principal es que se observan en el ser humano y afectan su percepción, sus emociones, su personalidad, su conducta, su cognición, y sus sentidos, y que son definidos como alteraciones psiquiátricas humanas. Como ya vimos en la Introducción, estos conjuntos fenomenológicos son clasificados y definidos para su diagnóstico y potencial tratamiento por la Psiquiatría, la Psicología y la Medicina Clínica a través de manuales de diagnóstico, clasificación y tratamiento consensuados y estandarizados por la comunidad científica y agrupados en el DSM-5 y en el ICD 10 en su Capítulo V. Ésta es la “esfera” 1) mostrada en Figura 4. Esta “esfera” está constituida entonces por el paciente humano que presenta la fenomenología clínica concreta compuesta por determinados síntomas, tales como alteraciones en la

personalidad, distorsión de la percepción y los sentidos, conductas alteradas y déficit de la cognición entre otras y que ya ha sido diagnosticado y clasificada por la Psicología, la Psiquiatría o la Medicina Clínica. Esta es entonces, lo repetimos, la "esfera" 1) de nuestra estructura

El paso siguiente será por lo tanto la "esfera" 2) de la Figura 4, aquella que tiene como objetivo el estudio y descubrimiento de las bases neurofisiológicas y genéticas que subyacen a esa psicopatología con el fin último de entender y elucidar su etiología y encontrar posibles nuevos tratamientos o curas. Este espacio epistemológico es el dominio de las Neurociencias, representadas por una o varias de sus sub disciplinas especializadas, en donde se plantean y postulan hipótesis y teorías sobre las causas neurofisiológicas y neurobiológicas que subyacen a dichas patologías. Estas hipótesis y teorías se formulan en base a la interpretación y caracterización que hacen estas sub disciplinas neurocientificas de las alteraciones psiquiátricas definidas en la "esfera" 1), caracterización que, como veremos más adelante, es determinante para el resultado de la modelización que estamos analizando.

Una vez planteadas las correspondientes hipótesis y teorías, especificados los endofenotipos, biomarcadores y observaciones que las sustentan, e identificada la pregunta concreta que se intenta responder sobre ellas, los investigadores definen el tipo y metodología de construcción del modelo animal acorde al planteo para testear las hipótesis y teorías propuestas. En la "esfera" 3) de la estructura que estamos proponiendo ubicamos entonces el espacio epistemológico del diseño y la construcción del modelo animal por parte de los investigadores en base a la pregunta específica que se pretende responder y enmarcados en la hipótesis que se pretende corroborar o poner a prueba. Es entonces en la "esfera" 3) el espacio epistemológico en la cual se diseñan, construyen y ponen a punto los animales de laboratorio que oficiarán como modelo del fragmento de la psicopatología estudiada que intentará replicar en animales las condiciones anatomofisiológicas que se postulan en la "esfera" 2) como posibles causas de la patología humana definida en la "esfera" 1) para ponerlas a prueba en el próximo paso. Finalmente, en lo que definiremos como "esfera" 4) de la Figura 4 los investigadores testean el modelo animal desarrollado en la "esfera" 3) y comprueban si reproducen los síntomas o fenómenos descritos y observados en la patología y por lo tanto si permite realizar inferencias, predicciones o extrapolar conocimientos obtenidos a partir del modelo. En este último espacio epistemológico representado por la "esfera" 4), se ponen a prueba las hipótesis y se observa si los tratamientos o construcciones biológicas operadas sobre los modelos animales creados muestran los resultados comportamentales o fisiológicos esperados.

Esto se realiza mediante *tests* comportamentales, conductuales, cognitivos o motores, porque lo que se pretende observar son los correlatos sintomatológicos del animal. Este espacio es, concretamente, donde se analiza si ocurren los cambios en la conducta o las capacidades cognitivas o motoras predichas por las alteraciones o modificaciones anatomofisiológicas realizadas en los animales en la "esfera" 3) que corroborarán o refutarán las hipótesis o teorías planteadas en la "esfera" 2) que explicarían los síntomas clínicos observados en la "esfera" 1).

Antes de aplicar nuestra herramienta de análisis a casos concretos de modelización animal de alteraciones psiquiátricas, veamos qué niveles, entidades y relaciones han aparecido en esta estructura, y cuáles son los supuestos sobre los que se sostienen sus relaciones.

En la Figura 4 se presenta el esquema de la estructura de análisis propuesta donde se muestran estas cuatro "esferas" o espacios epistemológicos recién planteadas: las "esferas", 1), 2), 3) y 4) con sus correspondientes disciplinas y funciones u objetos de estudio. En esa figura se ve que estas "esferas" están vinculadas por tres relaciones univocas y unidireccionales, las relaciones *a)*, *b)* y *c)*, y una cuarta relación, la *d)* entre las "esferas" 4) y 1), que no está siendo claramente definida, y es precisamente esta relación *d)*, la que se establece entre los resultados de los *test* comportamentales y psicomotores del modelo animal y la fenomenología clínica de la alteración psiquiátrica humana, la que nos interesa estudiar particularmente. Es el pasaje de extrapolabilidad de los conocimientos obtenidos en el modelo animal al ser humano, y su análisis es el objeto final de la presente Tesis.

En esta instancia, es importante recordar que para autores como Hau (2008) y Calabrese (1991), la validez con respecto al uso del término extrapolabilidad de los resultados obtenidos por medio de modelos animales depende de la elección del modelo animal adecuado. Al respecto, estos dos autores hacen una aclaración fundamental en esta temática al señalar que cuando se generan resultados experimentales en modelos animales, éstos deben ser validados contra su aplicabilidad para la especie target, que en el caso de las alteraciones psiquiátricas, es el ser humano. A su vez, Beynen (2001) asegura que la racionalidad en la extrapolación de resultados entre distintas especies animales se tiene que basar en la similitud evolutiva y una gran homología de sus estructuras morfológicas y fisiológicas, en especial entre especies animales y el hombre. Sin embargo, Rand (2008) se aleja de esta discusión alegando que la extrapolación de resultados animales al hombre no significa necesariamente que los datos biomédicos obtenidos por la investigación en animales deban ser utilizados para encontrar su corolario en humanos. Siguiendo este razonamiento cabe el siguiente interrogante a la posi-

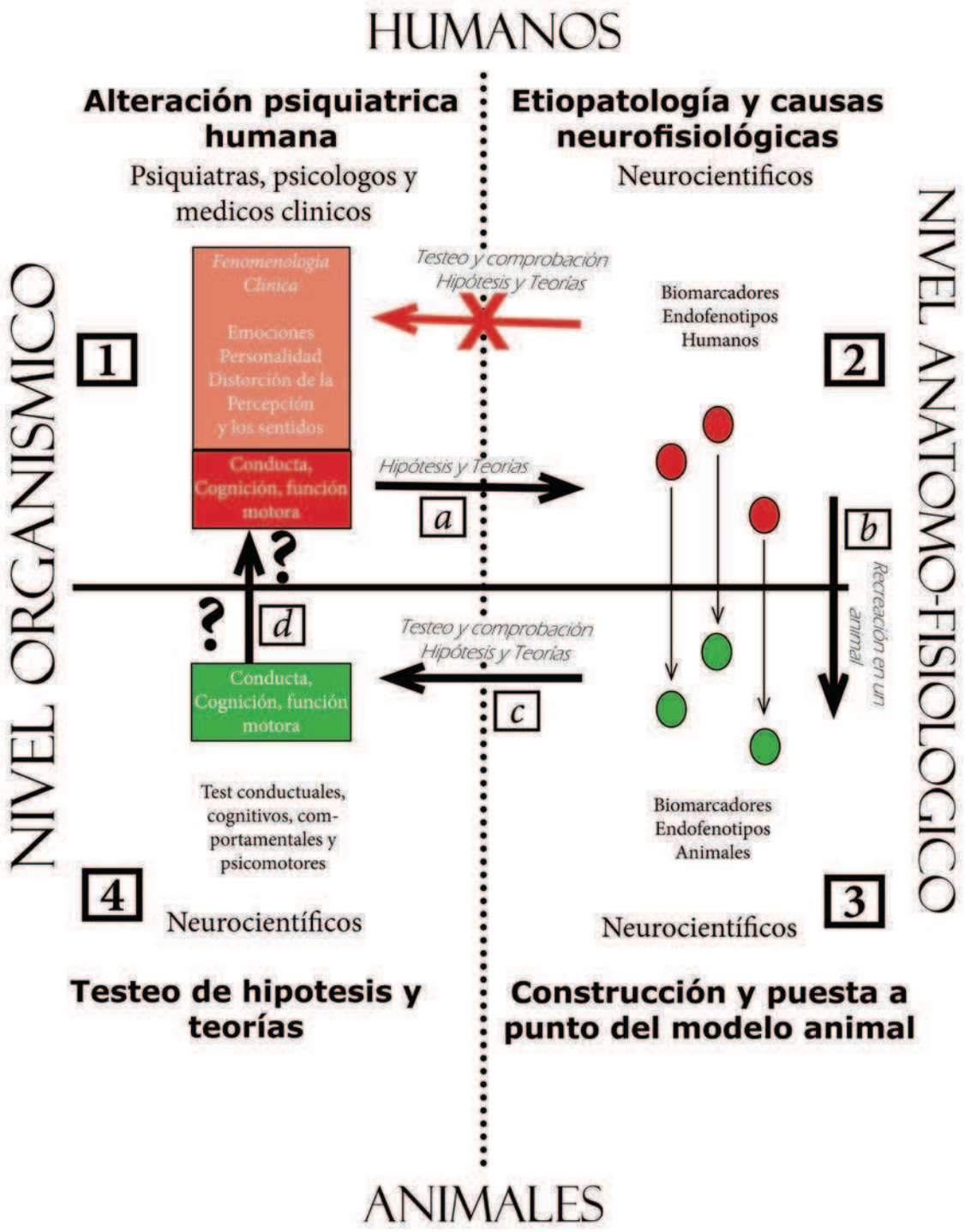

Figura 4.- Esquema de la estructura de análisis propuesta para el estudio de la modelización de las alteraciones psiquiátricas humanas a traves de modelos animales. Definición de las cuatro "esferas" o espacios epistemológicos que la integran. La "esfera" 1) comprende la definición de la psicopatología por la psiquiatría y la medicina clínica a partir de la fenomenología clínica (sintomatología). La "esfera" 2) consta del espacio de la elaboración de hipótesis y teorías neurocientificas a partir de una parte de la fenomenología descripta, endofenotipos planteados, biomarcadores y observaciones experimentales. En la "esfera" 3) encontramos el espacio del diseño y la construcción de los modelos animales para poner a prueba las hipótesis formuladas en la "esfera" 2). Finalmente la "esfera" 4) es el espacio en el cual se ponen a prueba las hipótesis a partir del resultado del testeo comportamental, conductual y psicomotor de los modelos animales realizados en la "esfera" 3). De esta estructura surgen las relaciones *a, b, c* y *d* entre la "esferas" 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4, y 4 y 5 respectivamente. La relación de nuestro interes especifico es la *d* entre los resultados de los test animales y los sintomas humanos.

ción sostenida por Rand: si, como él plantea, los resultados obtenidos de los modelos animales de psicopatologías no deben tener necesariamente su correlato en humano, ¿para qué organismo se los estudia entonces? ¿Cuál sería el objetivo de la modelización de psicopatologías humanas?

Intentemos ver si, al definir y evidenciar las relaciones y supuestos involucrados que sostienen la esta estructura de modelización, podemos acercarnos a algún tipo de respuesta a estos interrogantes.

5.2 Niveles, entidades y relaciones existentes entre las distintas "esferas" planteadas.

Empecemos ahora a analizar la estructura resultante del desarrollo anterior mostrada en la Figura 4 para dejar en claro qué entidades y niveles de organización están involucrados en cada espacio o "esfera", y qué tipo de relaciones se establecen entre ellos.

Podemos ver que, si dividimos el esquema de la estructura con los espacios resultantes a la mitad en forma vertical (mediante la línea punteada de la Figura 4) se pueden diferenciar dos niveles de organización diferentes. Por un lado, se reconoce al nivel organísmico a la izquierda, constituyente de las "esferas" 1) y 4) en el cual las entidades involucrados tienen el nivel de organización de organismo (seres humanos o animales en nuestro análisis) y su estudio es a partir de la observación fenomenológica o la comunicación de síntomas, o las manifestaciones comportamentales o cognitivas patológicas en forma de comportamientos anormales de la entidad en cuestión. Por el otro lado, a la derecha de esta división, integrando las "esferas" 2) y 3), es posible reconocer los niveles celular y molecular que nosotros aunamos bajo el término de nivel anatomofisiológico de organización, en el cual se ha descompuesto y reducido el organismo a sus componentes celulares o moleculares constituyentes, y se ha pasado a estudiarlo como un conjunto de componentes celulares o moleculares de un nivel de organización más bajo.

Si por el contrario dividimos el esquema al medio en forma horizontal (mostrado en la Figura 4 por la línea solida) nos encontramos con que los espacios involucrados muestran dos entidades distintas: por arriba de la línea la entidad ser humano con que se trabaja en las "esferas" 1) y 2), entidad poseedora de las patologías de interés, y por debajo la entidad animales, entidad estudiada en las "esferas" 3) y 4) que se utilizan como modelo, en sus dos niveles de organización y estudio, planteados en algún tipo de "equivalencia" con la entidad humanos.

Tratemos ahora de determinar qué relaciones se establecen entre estos niveles y entidades, y cuáles son los supuestos que subyacen y sostienen a

cada una de ellas que permiten que, al final, nos encontremos con una relación *d)* entre el modelo animal y la psicopatología humana. Entender esta relación es precisamente, como planteamos al inicio de esta Tesis, el objetivo último de nuestro análisis.

Así como a las "esferas" en las que subdividimos el proceso de modelización las nombramos con números, a las relaciones que existen entre ellas las denominaremos con letras desde la relación *a)* hasta la relación *d)*, y trataremos de definir y analizar cada una de ellas.

5.2.1 Relación *a)* entre el nivel organismico de la "esfera"1) y el nivel anatomofisiológico de la "esfera" 2) en humanos.

Como hemos señalando en los párrafos anteriores, la "esfera" 1) está constituida por la entidad ser humano (paciente) en su nivel de organización organísmico que presenta determinada fenomenología o sintomatología clínica, definida y clasificada por la Psiquiatría, la Psicología y la Medicina Clínica bajo un nombre determinado presente en los manuales de diagnóstico mencionados. Aún cuando este tipo de psicopatologías son muy difíciles de separar y diferenciar completamente entre sí ya que muchos de los síntomas de unas y otras se superponen -lo cual complejiza aún más su estudio- , cada una de ellas tiene un grupo de fenómenos que les son únicos y que, fundamentalmente, la definen y diferencian de las otras. Éstos son señalados como los criterios o características relevantes, de los que hemos hablado cuando presentamos las características de los modelos en general y de los modelos animales en particular. Estos criterios relevantes son entonces aquellos que, de alguna forma, determinan o definen que cierto grupo de síntomas determinen el diagnóstico de una psicopatología y no otra. El otro espacio, con que esta "esfera" se comunica y relaciona inmediatamente, también está representado por la entidad ser humano pero en su nivel de organización anatomofisiológico, al que definimos como "esfera" 2). Este espacio o "esfera" tiene como disciplinas componentes a las Neurociencias en sus distintas sub especializaciones, y dijimos que buscan encontrar las bases neurofisiológicas de cada psicopatología determinada a los fines de poder desarrollar algún tratamiento. Es con motivo de esta búsqueda, y ante la imposibilidad concreta de abarcar y estudiar la totalidad de la sintomatología que presenta la alteración psiquiátrica en cuestión, que los investigadores se plantean la necesidad de fragmentar, descomponer o reducir dicha patología a sus componentes celulares y moleculares (Nestler, 2010; Arguello, 2008; Hyman, 2010, Hyman 2007; Salgado, 2013; Fernando, 2011). Es decir, del espectro de fenómenos clínicos observados en los pacientes que manifiestan la psicopatología en estudio, son elegidos ciertos fenómenos para postularlos como endofenotipos, o fenómenos observados experimental-

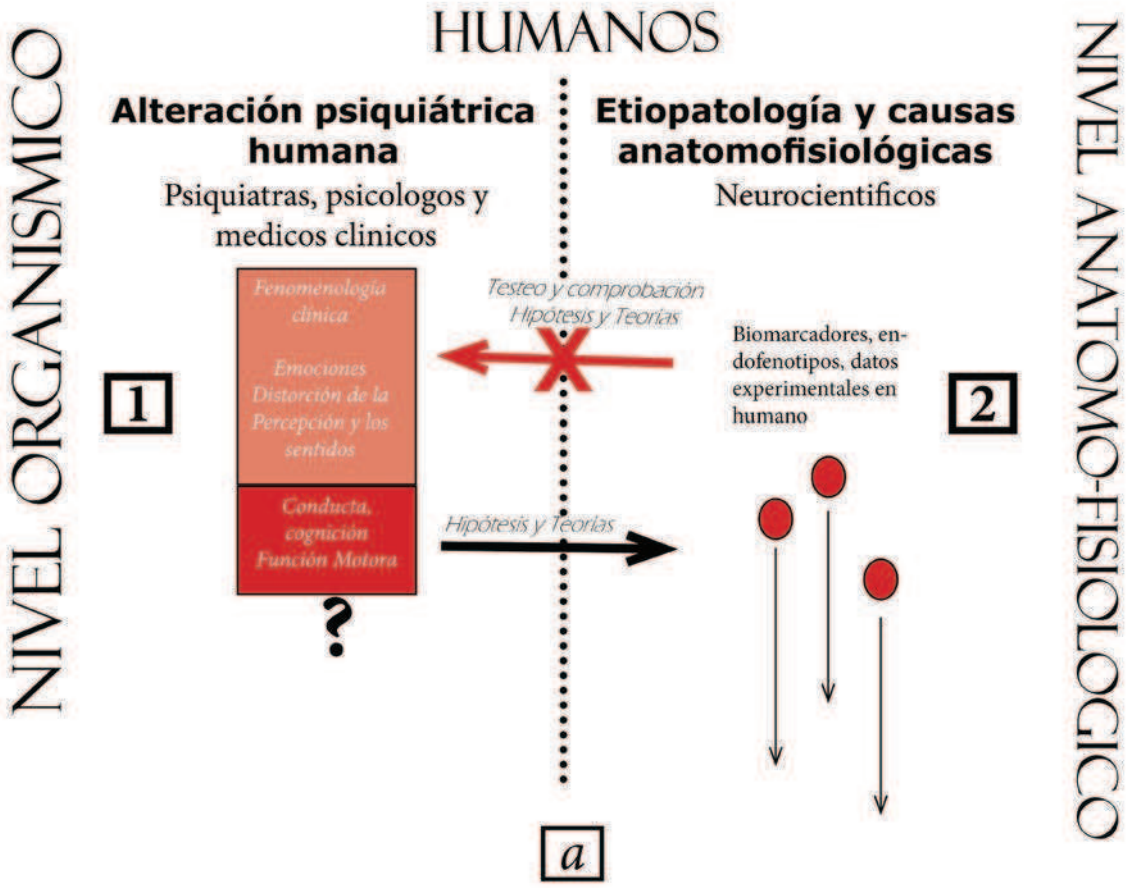

Figura 5.- Relaciones entre niveles y supuestos epistemológicos que sostienen la relación *a* entre las "esferas" 1) y 2), y los niveles organísmico y anatomofisiológico que presentan. Aquí la relación que se plantea es una reducción explicativa entre definiciones y enfoques de la alteración psiquiátrica entre la clínica y las neurociencias. En esta relación se produce la primer simplificación y recorte del espectro fenoménico y se toman para la "esfera" 2) datos experimentales y fenomenológicos no definidos en el diagnóstico de los manuales.

mente en pacientes ya diagnosticados, para estudiar mediante ellos una etiopatología posible y postular hipótesis y teorías sobre ella. Sin embargo, tal como hemos visto recién, algunos de los fenómenos clínicos que presentan los pacientes son relevantes y definitorios para el diagnóstico de la alteración psiquiátrica estudiada mientras que otros se superponen a otras psicopatologías. Es importante hacer hincapié en este punto nuevamente que, además de los síntomas y fenómenos descritos y caracterizados en la definición de los manuales de diagnóstico para cada psicopatología, ciertos resultados de la investigación neurocientífica informan la observación de otros fenómenos fisiológicos y anatómicos particulares en grupos de pacientes ya diagnosticados, que parecen estar relacionados con determinadas psicopatologías pero que no definen la alteración psiquiátrica estudiada. En función de estas observaciones anatomofisiológicas –sobre las que ahondaremos más adelante cuando veamos las psicopatologías particulares- y alguna parte de la sintomatología

descrita en la definición de la psicopatología, los investigadores postulan hipótesis y teorías sobre la posible etiología y las probables bases biológicas de la psicopatología.

La relación *a)* entre estos dos espacios, las "esferas" 1) y 2) se plantea entonces en forma tal que se supone que el conjunto de síntomas y fenómenos observados en los pacientes humanos pueden ser explicados por fallas en las estructuras anatómicas, moleculares y genéticas que los conforman. Esto supone entonces que si se lograran encontrar esas estructuras, genes o moléculas "defectuosas", se podría entender y operar sobre ellas corrigiendo o enmendando la aparente falla y por tanto plantear tratamientos para las psicopatologías a las que dan origen. En pocas palabras se trata de una reducción explicativa por la cual fenómenos de un nivel de organización superior (el organismo humano) son explicables reduciéndolos a un nivel de organización inferior (moléculas y genes), reducción que podemos observar en la Figura 5, donde hay un pasaje desde el nivel organísmico al nivel anatomofisiológico en el humano, que se sostiene principalmente gracias a los postulados de la genética del comportamiento (Mann, 1994; Barinaga, 1994; Hall, 1994; Takahashi *et al.*, 1994 y Thomas, 1994). Estos postulados asumen que frente a cualquier variación o alteración comportamental en los organismos de una especie determinada, es posible encontrar el o los genes responsables que determinan dicho comportamiento de manera total o parcial (el resto de la variación puede ser explicada por el ambiente). Esta reducción explicativa permite estudiar a un organismo entero a partir de una suma de sus estructuras anatomofisiológicas. En la "esfera" 2) los neurocientíficos postulan endofenotipos que se espera que posean correlatos en los modelos animales y en base a eso proponen hipótesis y teorías por las cuales, alteraciones de algún tipo en estas estructuras, genes o moléculas serían las potenciales causantes de al menos algunos de los fenómenos clínicos presentes en la psicopatología definida en la "esfera" 1).

5.1.2 Relación *b)* entre la entidad ser humano de la "esfera" 2) y la entidad animal de la "esfera" 3) dentro del nivel anatomofisiológico.

La relación que se plantea entre el espacio integrado por la entidad ser humano en su nivel de organización anatomofisiológico de la "esfera" 2) con la construcción anatomofisiológica del modelo en la entidad animal de la "esfera" 3) tiene su origen, como se mencionó anteriormente, en la necesidad de crear modelos animales donde poder verificar o rechazar las hipótesis y teorías postuladas en la "esfera" 2) debido a las violaciones éticas que supondrían la realización de experimentos con los pacientes. La relación *b)* que se plantea entre estos dos espacios del mismo nivel de organización pero distintas entidades de la Figura 6)

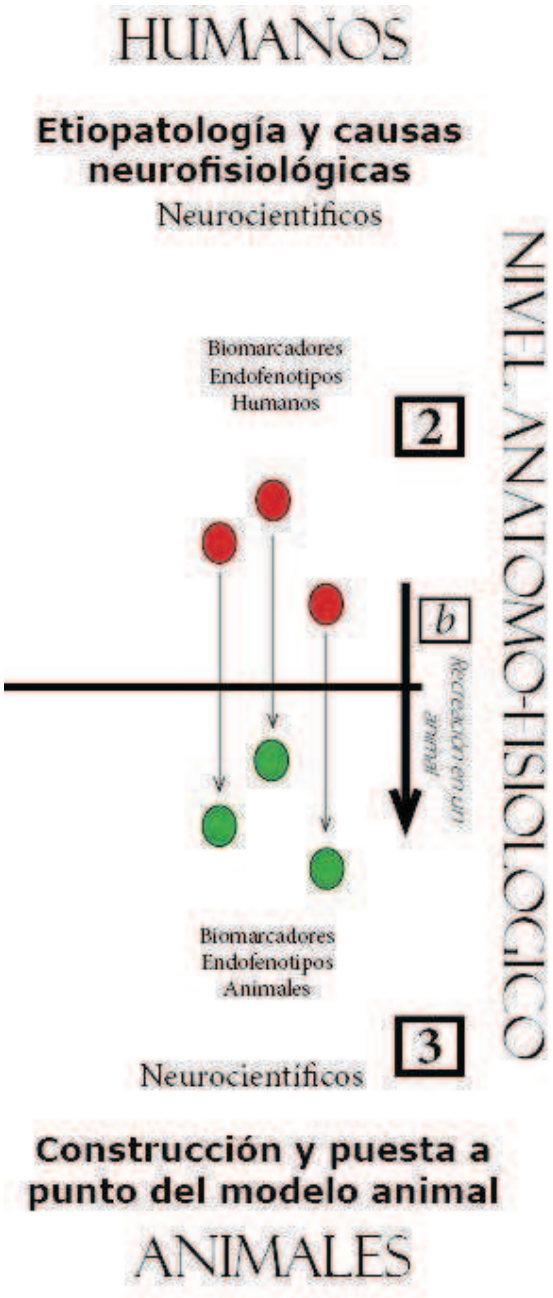

Figura 6.- Relaciones entre entidades y supuestos epistemológicos que sostienen la relación relación *b* entre las "esferas" 2) y 3) y las entidades Humano y Animales que representan. La relación aquí se plantea como una equivalencia operacional y anátomofisiológica entre las dos entidades asumiendo una continuidad evolutiva similar entre ambas entidades, y que las estructuras morfológicas y fisiológicas humanas sean homólogas a las que presentan los animales elegidos como modelo.

es un traslado de las condiciones anatomofisiológicas de la entidad humano a la entidad animal. En este pasaje se intentan recrear las condiciones anatomofisiológicas y genéticas anómalas y defectuosas propuestas como posibles causas de las alteraciones psiquiátricas humanas para generar con ellas modelos animales que presenten los fenómenos comportamentales y psicofísicos esperados y sobre las que poder operar. Este proceso de equivalencia o analogía en la transferencia de aspectos del sistema nervioso humano a su contrapartida animal se basa en el supuesto de que las estructuras, genes y moléculas de los humanos potencialmente involucradas en las etiopatologías planteadas son evolutivamente similares entre ambas entidades, y sus estructuras morfológicas y fisiológicas son homólogas a las que presentan los animales elegidos como modelo (Greenspan *et al.*, 1995). Las especies masivamente elegidas para oficiar de modelos en la investigación neurocientífica comprenden al nematodo *Caenorhabditis elegans,* a la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, al ratón común *Mus musculus*, y más recientemente se ha sumado al pez cebra *Danio rerio*. Cada uno de ellos con un grupo de características, ventajas y desventajas para el estudio de la relación entre los genes y el comportamiento (Shaffner, 2001). De estos animales utilizados, probablemente sea el ratón *Mus musculus* el organismo que hoy esté involucrado en la mayor cantidad de modelos y trabajos científicos. Se asume en esta relación *b)* entre las "esferas" 2) y 3) que la continuidad filogenética entre los organismos modelo y el hombre permiten la manipulación de las estructuras animales como

equivalentes de las presentes en el ser humano (Beynen, 2001).

En relación con el modelo animal más utilizado, Lee Silver en su libro "*Mouse genetics: concepts and applications*" dice mostrarse sorprendido de que prácticamente todos los genes humanos tengan su contraparte en el genoma del ratón (Silver, 1995). Se asume luego también que, si los genes estudiados o moléculas no están presentes en la especie que va a servir de modelo, se las puede transferir mediante ingeniería genética o transgénesis conservando la función y estructura que tenía en el ser humano dado que gran parte de los mecanismos que regulan el desarrollo están filogenéticamente conservadas entre mamíferos (Weber, 2001).

5.1.3 Relación *c)* entre el modelo animal de nivel anatomofisiológico de la "esfera" 3) y el testeo a nivel organismico de ese modelo del mismo nivel de la entidad animal de la "esfera" 4)

Una vez elegido y construido el modelo animal en el laboratorio con las estructuras, genes o moléculas modificadas postuladas en el nivel anatomofisiológico de la "esfera" 3), es el momento de poner a prueba las hipótesis y teorías asociadas a dichos genes y moléculas en el nivel organísmico de ese modelo animal. Esto ocurre en la "esfera" 4) donde, como vimos, se utilizan *test* comportamentales cognitivos y psicomotores -por lo general estandarizados- y utilizados para el estudio de ese mismo fenómeno en otros marcos de estudio, para ver si el animal muestra la fenomenología equivalente a los síntomas para los que se elaboraron las hipótesis en la "esfera" 2). El nuevo salto entre el nivel anatomofisiológico y el organísmico, esta vez entre la entidad Animales que nombramos como relación *c),* sigue exactamente la misma fórmula y los mismos supuestos que los que vimos que sostienen la relación *a)* entre las "esferas" 1) y 2). Es decir, la relación *c)* entre las el nivel anatomofisiológico de la entidad animal constituyente de la "esfera" 3) y el nivel organísmico de la misma entidad involucrado en la "esfera" 4) que se muestra en la Figura 7 continua con la reducción explicativa planteada en la relación *a)* para la entidad ser humano entre sus niveles organísmico y anatomofisiológico, y acepta el supuesto de que parte de la variación comportamental de un animal se explica por uno o varios genes, y que la modificación de estos traerá como consecuencia alteraciones comportamentales o psicomotrices.

Esperamos haber dejado claro de lo expuesto hasta ahora, que los rasgos conductuales y cognitivos que se analizan mediante los diversos *test*s a los que se somete a los modelos animales en la "esfera" 4) comprenden una fracción muy específica y a veces reinterpretada de la fenomenología observada en la alteración psiquiátrica presente en la "esfera" 1) luego de la sobre simplificación y fragmentación realizada por los investigadores en la "esfera" 2) y modeladas en

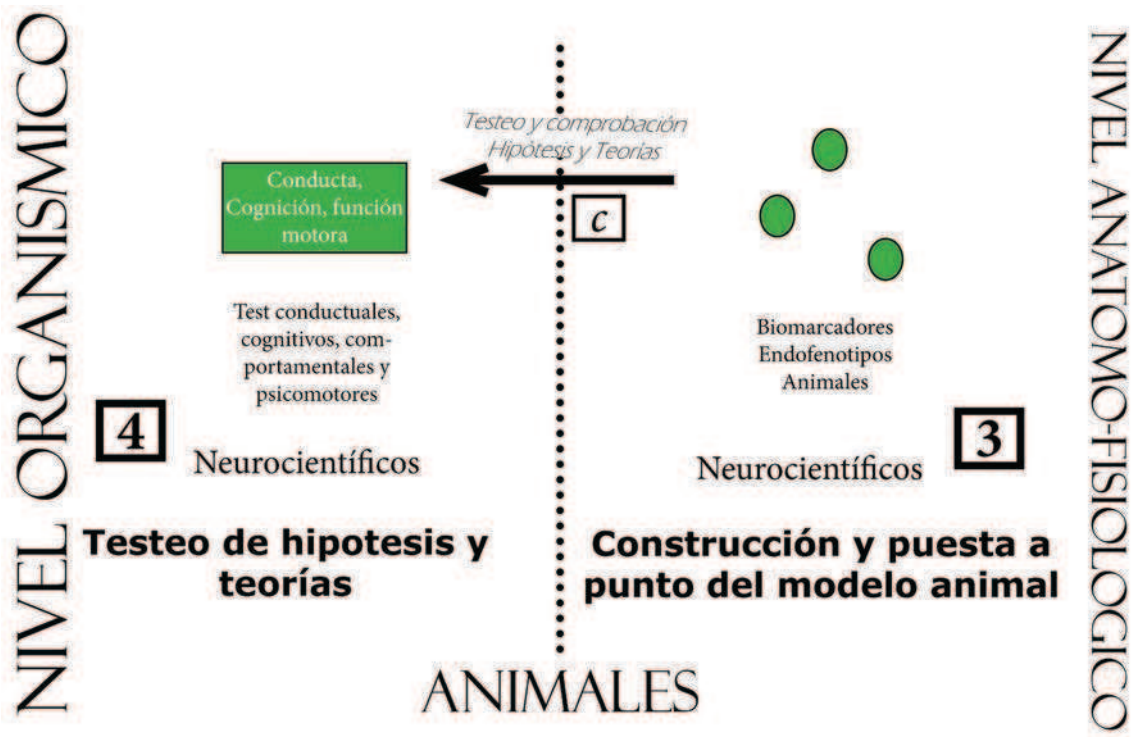

Figura 7.- Relaciones entre niveles y supuestos epistemológicos que sostienen la relación *c* entre las "esferas" 3) y 4) entre los niveles anatomofisiológico y ornanismico que representan. Aquí, al igual que en la relación *a* pero en sentido inverso, hay una relación de causalidad entre ambos niveles producto de una reducción explicativa entre los dos niveles de organización. En esta relación se asume que las modificaciones anatomofisiológicas operadas sobre los animales son responsables de las modificaciones conductuales y fisiológicas observadas en la "esfera" 4)

animales en la "esfera" 3). Lo observado en los *tests* son aquellas manifestaciones comportamentales que se postula que equivalen o subrogan a los síntomas humanos. En este sentido es muy importante resaltar algo que dijimos anteriormente, y es que muchas veces se utilizan *test* que ponen de manifiesto alteraciones conductuales o cognitivas que pueden ser compartidas por otras dimensiones neuropatológicas o de estudio como puede ser la memoria, la atención, el aprendizaje o motoras, lo cual hace que se necesite una "batería" de *tests* para poder asignarle algo de sustento a la asociación entre la respuesta encontrada y la alteración psiquiátrica observada.

5.1.4 Relación *d)* entre los resultados comportamental del modelo animal de la "esfera" 4) y la sintomatología clínica observada en el paciente humano en la "esfera" 1)

Finalmente llegamos a la última relación que se establece en nuestro esquema entre los resultados comportamentales y psicomotores observados en los *tests* a los que se sometió al modelo animal y la sintomatología clínica que presentan los pacientes. Es en este punto que nos preguntamos: ¿cuál o cuáles son las relaciones entre estos espacios? ¿Cómo se extrae y extrapola conocimiento e información a partir de la observación de una variación comportamental o cognitiva en un *test* animal hacia la patología en el hombre? ¿Cuál es la representatividad o relación

del modelo con lo modelado que le otorga utilidad epistemológica? Para intentar aproximarnos a alguna respuesta a estas preguntas repasemos nuevamente el recorrido y los supuestos que llevan desde la "esfera" 1) hasta la "esfera" 4).

Tomemos como punto de partida un paciente humano que presenta una serie de síntomas subjetivos por los cuales la clínica lo diagnostica con la psicopatología *X* que cumple con la definición de los manuales de diagnóstico en los que se basa la comunidad científica en un momento determinado. El paso siguiente, una vez diagnosticado el paciente, es el intento por descubrir y determinar las bases biológicas que determinan la etiología de *X* por parte de las Neurociencias. Recordemos que, ante la imposibilidad de encarar y abarcar la totalidad y complejidad de la fenomenología observada en la patología *X* y la ausencia de biomarcadores sólidos que considerar para su estudio, se realiza una "disección" de la sintomatología en unidades de estudio discretas y cuantificables que pertenezcan a uno o varios de los dominios en los que también han dividido. A esto se le sumaba el planteo de endofenotipos que pueden a su vez ser medidos y estudiados en otros organismos no humanos así como una serie de datos experimentales y anatomofisiológicos relacionados. Basándose entonces en estos fenómenos experimentales y en los endofenotipos como biomarcadores, y bajo el supuesto de que ellos tienen su origen en defectos o anormalidades en la expresión de uno o varios genes los investigadores proponen y postulan hipótesis y teorías para intentar explicar como esos elementos alterados son causantes de los fenómenos psiquiátricos elegidos (no de todo el espectro sintomatológico que define a la patología sino de aquellos fenómenos estudiados). Cumplido esto, se pasa entonces a la fase de corroboración o refutación de dichas hipótesis y teorías. Para esta nueva instancia, dada la imposibilidad bioética de experimentar en el paciente mismo, se opta por el desarrollo y construcción en el laboratorio de un organismo no humano que, convenientemente modificado, pueda servir de modelo para el testeo de las hipótesis plateadas. Mediante diversas técnicas biotecnológicas, genéticas, farmacológicas o quirúrgicas se construye el deseado modelo animal *Y* de la alteración *X* bajo el supuesto de que los elementos manipulados tendrán en el animal una correspondencia fisiológica con los humanos. El último paso de este circuito es precisamente la puesta a prueba de las hipótesis en el modelo animal mediante la implementación de *test*s estandarizados para medir el desempeño del modelo *Y* en diversas tareas cuyos resultados comportamentales o cognitivos recuerden los endofenotipos planteados para la alteración *X*.

A efectos puramente prácticos, en este punto no cuestionaremos los supuestos correspondientes a cada uno de los pasajes y relaciones planteadas entre las "esferas". Por el contrario, asumiremos que cada una de estas suposiciones es correcta y válida. Entonces nos preguntamos ¿Qué clase de relación se da entre la "esfera" 4)

y la “esfera” 1), o sea, concretamente, ¿qué clase de relación existe entre el modelo y lo modelado? Estamos ahora en la instancia de poder ajustar las preguntas que abordaremos: ¿Qué tipo de representatividad tienen los resultados de uno o varios *test*s comportamentales y conductuales animales estandarizados que pueden utilizarse para estudiar varios ámbitos neurofisiológicos con un síntoma específico de una alteración psiquiátrica humana? ¿Qué tipo de inferencias se pueden realizar a partir del modelo? ¿Cómo se valida epistemológicamente el conocimiento obtenido por la observación de dichos resultados del *test* para poder ser utilizados en la comprensión de la etiología de una psicopatología humana?

Para encarar estas preguntas en el próximo capítulo le daremos valor semántico al recorrido hecho hasta aquí. Por ello, dejaremos las abstracciones teóricas con las que nos hemos estado manejando, y reemplazaremos las “esferas”, niveles, entidades y relaciones de nuestra estructura de modelización con datos experimentales y metodológicos de algunas alteraciones psiquiátricas de alto impacto en la mortalidad, morbilidad y prevalencia en la población general. Tomaremos para comenzar como caso de estudio a una de las psicopatologías humanas más distribuidas en la población mundial que es objeto de una intensa investigación en todo el mundo, la esquizofrenia, y haremos el mismo recorrido planteado por nuestra estructura pero ahora con datos reales de la investigación neurocientífica de esta alteración psiquiátrica.

CAPÍTULO VI
Caso testigo: esquizofrenia

Como adelantáramos en el capítulo anterior, aplicaremos ahora nuestra estructura de análisis al estudio de los niveles, entidades y relaciones entre las "esferas" o espacios epistemológicos que sostienen la modelización animal de una de las alteraciones psiquiátricas más estudiadas y extendidas en la población mundial, la esquizofrenia, como caso *testigo* y ejemplar de nuestra Tesis.

Una breve historia

Para autores tales como Glenn Konopaske, Joseph Coyle, David Volk y David Lewis, entre otros varios, la esquizofrenia aparece como un desorden psiquiátrico específico a principios del siglo XX. Estos autores comentan que Emile Kraeplin (1856-1926) caracterizó a un grupo de pacientes diagnosticados como psicóticos los cuales mostraban la aparición ciertos síntomas que afectaba las funciones cognitivas y la percepción a edades tempranas, durante la adolescencia especialmente, y la denomino "*dementia praecox*"[22]. Según estos autores, Kraeplin notó que este trastorno mostraba un desarrollo crónico y progresivo, y tenía asociados síntomas psicóticos particulares como alucinaciones y delirios. Tiempo después, Eugene Bleuer (1857-1939) acuñó el término "esquizofrenia" para acentuar la división ("*schizo*") entre las aspectos cognitivos y los afectivos que mostraban los pacientes que presentaban esta psicopatología (Konopaske y Coyle, 2015; Volk y Lewis, 2015).

Por otro lado, un estudio sistemático realizado en 2005 en el Centro de Investigación de la Esquizofrenia de Queensland (*Queensland Center for Schizophrenia Research*) de Australia sobre la prevalencia de esta alteración psiquiátrica, dice que actualmente la esquizofrenia es considerada una alteración psiquiátrica que afecta aproximadamente al 0.7% de la población mundial (Saha *et al.*, 2005). A su vez, se la caracteriza por un grupo muy he-

22 "Demencia precoz", término acuñado por el médico francés Benedict Morel (1809-1873)

Criterios de diagnóstico del DSM-5 (2013) para la esquizofrenia.

Código 295.90

A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). **Al menos unos de ellos ha de ser (1), (2) o (3):**

1. Delirios.

2. Alucinaciones.

3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).

4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico.

5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia).

B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).

C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este período de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).

D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.

E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.

F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autismo o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).

Tabla 1: Definición y criterios diagnósticos para la esquizofrenia extraídos literalmente del Manual de Diagnóstico y Estadística 5° edición (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* DSM-5, 2013).

terogéneo de síntomas con una mayor prevalencia en los hombres durante su adultez (Leung y Chue, 2000), con una tasa de aparición máxima durante la juventud o adolescencia y que daría inicio antes en hombres que en mujeres (Howard *et al.*, 2000). Esta psicopatología muestra una muy alta heredabilidad (81%), y su concordancia entre gemelos idénticos es del 50%, lo cual sugiere un rol

Criterios de diagnóstico del ICD 10 cap. 5 para la esquizofrenia

Código F20

Presencia como mínimo de un síntoma muy evidente o dos o más si son menos evidentes, de cualquiera de los grupos uno a cuatro, o síntomas de por lo menos dos de los grupos referidos entre el cinco y el ocho, que hayan estado claramente presentes la mayor parte del tiempo durante un período de un mes o más.

1) Eco, robo, inserción del pensamiento o difusión del mismo.

2) Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o de pasividad, claramente referidas al cuerpo, a los movimientos de los miembros o a pensamientos o acciones o sensaciones concretos y percepción delirante.

3) Voces alucinatorias que comentan la propia actividad, que discuten entre ellas sobre el enfermo u otros tipos de voces alucinatorias que proceden de otra parte del cuerpo.

4) Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son adecuadas a la cultura del individuo o que son completamente imposibles, tales como las de identidad religiosa o política, capacidad y poderes sobrehumanos (por ejemplo, de ser capaz de controlar el clima, de estar en comunicación con seres de otros mundos).

5) Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando se acompañan de ideas delirantes no estructuradas y fugaces sin contenido afectivo claro, o ideas sobrevaloradas persistentes, o cuando se presentan a diario durante semanas, meses o permanentemente.

6) Interpolaciones o bloqueos en el curso del pensamiento, que dan lugar a un lenguaje divagatorio, disgregado, incoherente o lleno de neologismos.

7) Manifestaciones catatónicas, tales como excitación, posturas características o flexibilidad cérea, negativismo, mutismo, estupor.

8) Síntomas "negativos" tales como apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, bloqueo o incongruencia de la respuesta emocional (estas últimas habitualmente conducen a retraimiento social y disminución de la competencia social). Debe quedar claro que estos síntomas no se deban a depresión o a medicación neuroléptica.

Tabla 2: Definición y criterios diagnósticos para la esquizofrenia extraídos literalmente del Capítulo V del Manual de Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems,* ICD 10) .

importante del ambiente en su aparición (Sullivan *et al.*, 2003). Con respecto a su posibilidad de tratamiento actual, varios autores acuerdan en que la farmacología en uso actualmente no es muy eficaz, pero informan que todas las drogas con efecto antipsicótico establecido bloquean los receptores dopaminérgicos D2, y éste sería el mecanismo propuesto como interviniente o causante de la psicopatología. Pero los mismos investigadores incluso plantean que estas drogas no son efectivas para toda la gama de síntomas antipsicóticos, con lo cual se tratan los síntomas también con drogas atípicas que operan sobre otros receptores y otros dominios fenoménicos de la enfermedad (Kapur *et al.*, 2001; Lieberman *et al.*, 2005).

Luego de esta breve reseña histórica de los orígenes y actualidad de la de la alteración psiquiátrica conocida como esquizofrenia, haremos ahora el ejercicio de reemplazar semánticamente el contenido cada "esfera" o espacio en que dividimos la estructura propuesta en la sección anterior con los elementos con los que trabajan los distintos actores de esta modelización y analizaremos algunos de sus principales resultados.

6.1 Definiciones y diagnóstico de la esquizofrenia desde la clínica: "esfera" 1)

Como hemos visto en el apartado anterior, muchos de los psicólogos, los psiquiatras y otros profesionales de la salud mental, han consensuado el establecimiento de una serie de criterios diagnósticos para definir y clasificar diferentes trastornos mentales o patologías psiquiátrica reuniéndolos en manuales como el DSM-5 de la Asociación Americana de Psiquiatría del 2013 (Tabla 1) y en su correlato de la Organización Mundial de la Salud, el Capítulo V del ICD 10 de 1992 (Tabla 2).

Es imprescindible volver a hacer hincapié aquí en que las alteraciones psiquiátricas son definiciones consensuadas por la comunidad académica que se plasman en los dos manuales recién mencionados, y que los modelos que se construyan para estudiar dichas alteraciones deben referir a esas definiciones si pretenden modelarlas en algún sentido. En función de esta dependencia de la investigación para con las definiciones clínicas, presentamos en forma de cuadros las transcripciones literales de los criterios de diagnóstico para la esquizofrenia de ambos manuales.

Como vemos en dichas tablas, los criterios de ambos manuales se solapan y son prácticamente equivalentes, y ambos hacen hincapié en que para que un paciente sea diagnosticado con el síndrome de la esquizofrenia, debe presentar excluyentemente delirios o alucinaciones además de otros síntomas no definitorios.

Pasemos entonces ahora a la segunda esfera o espacio epistemológico en el cual las Neurociencias conceptualizan la psicopatología y plantean hipótesis y teorías para explicar sus bases anatomofisiológicas.

6.2 Caracterización y abordaje de la esquizofrenia desde las Neurociencias y las hipótesis planteadas para su etiología: "esfera" 2)

De la generalidad de los estudios realizados hasta el momento, la comunidad neurocientífica acuerda en que la esquizofrenia sería una alteración multifactorial debida a factores genéticos, ambientales y del desarrollo, que determinan su aparición con distintas intensidades. En este sentido argumentan que el contexto genético heredado propenso puede ser disparado por el ambiente produciendo un desarrollo anormal. En función

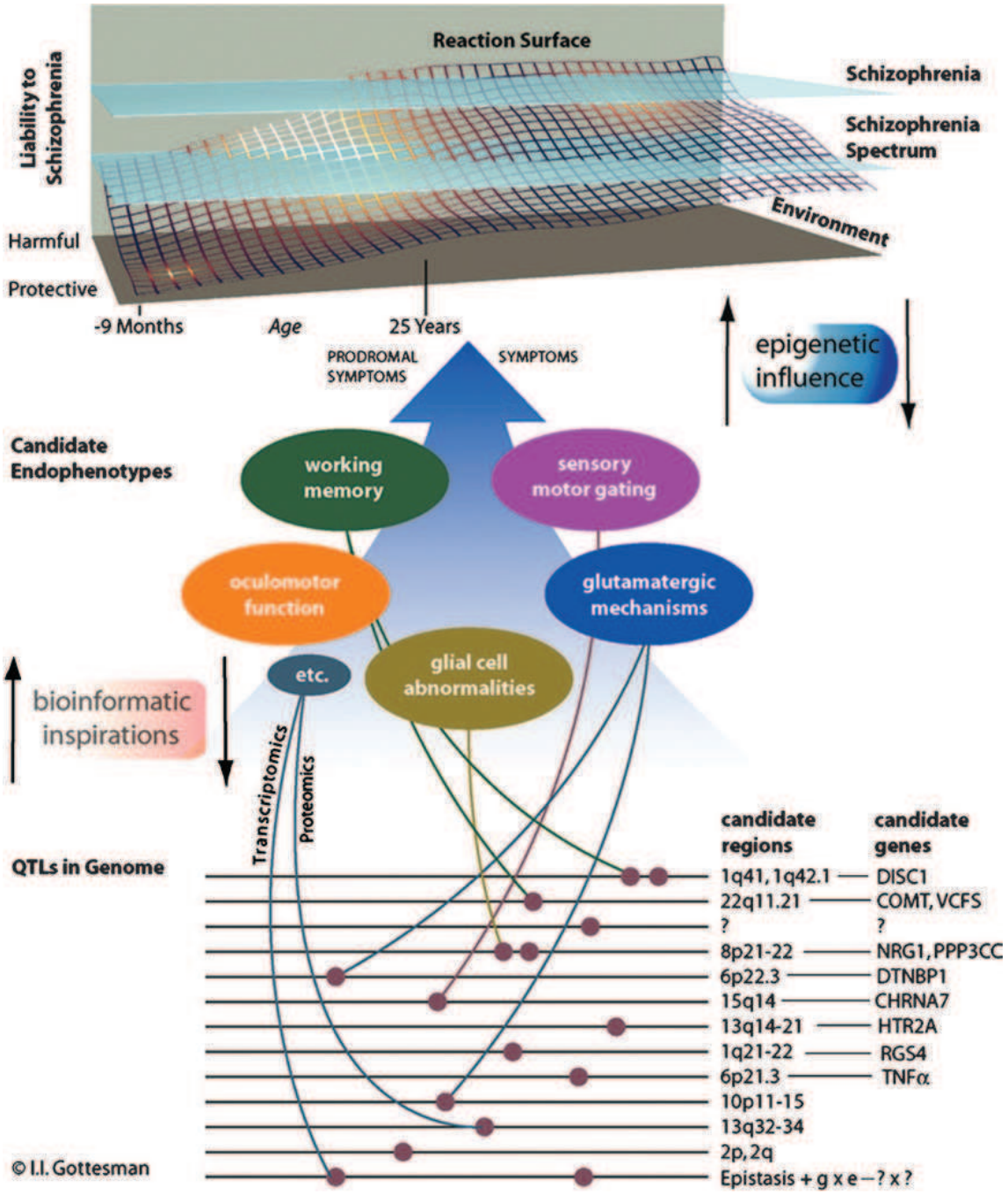

Figura 8.- Esquema que representa la propuesta de endofenotipos candidatos para la ezquizofrenia como intermediarios que se pueden estudiar entre la manifestación clínica de la esquizofrenia y las regiones de genes y genes implicados (Extraído de Gottesman, 2005).

de esto, los investigadores hacen una primera adaptación de la definición de la esquizofrenia presentada desde la clínica en la "esfera" 1) al dividir el espectro fenoménico de la esquizofrenia presentada en los manuales en tres grupos de síntomas: los síntomas positivos, los negativos y los cognitivos.

Los síntomas positivos incluirían, desde la perspectiva neurocientífica, a todas aquellas funciones o capacidades que aparecen con el desarrollo de la alteración y que no estaban presentes anteriormente. Las funciones más salientes serían las alucinaciones y los delirios, el pensamiento y el habla des-

organizados, la falta de asociaciones y pensamientos lógicos. Sinembargo, curiosamente, ponen también en este grupo al comportamiento catatónico o gravemente desorganizado e impredecible, la agitación o comportamiento impredecible, la agitación nerviosa, los automatismos, y los movimientos estereotipados. Como puede verse, los síntomas agrupados en esta clasificación son bastante heterogéneos y tendrían en común la alteración o desregulación de funciones normales. Los trastornos del pensamiento, por ejemplo, son maneras inusuales o disfuncionales de pensar. Una forma de este trastorno, el pensamiento desorganizado, ocurría según este encuadre, cuando una persona tiene dificultad para organizar sus pensamientos o conectarlos en una secuencia lógica. En estos casos, los sujetos hablarían de una manera "confusa" que sería difícil de entender. Otra forma de trastorno del pensamiento sería el bloqueo del pensamiento, que se mostraría por ejemplo cuando una persona deja de hablar repentinamente en medio de una idea. A este grupo de capacidades, se le sumaría lo que en el ICD 10 denomina "Eco, robo, inserción del pensamiento o difusión del mismo". Este "robo del pensamiento" se evidenciaría por ejemplo cuando a un paciente se le pregunta por qué dejó abruptamente de hablar y responde que "sintió como que le sacaron la idea de la cabeza". Una persona con un trastorno del pensamiento también podría inventar palabras sin sentido o neologismos.

Es importante destacar que en este grupo de síntomas positivos también se incorporan los trastornos del movimiento, que se manifestarían como movimientos agitados del cuerpo o la falta total o casi total de movimientos (catatonia). Una persona con este tipo de trastorno psicomotor puede repetir ciertos movimientos una y otra vez (bastante parecidos a los movimientos repetitivos del espectro del autismo), o bien caer en un estado en el que la persona no se mueve ni habla con los demás.

Los síntomas negativos, por su parte, son definidos como aquellas características o funciones que se perderían o fallarían en la manifestación de la alteración psiquiátrica. Serían para esta aproximación, los síntomas asociados con la interrupción de las emociones y los comportamientos normales. Estos síntomas son aún más difíciles de reconocer como parte de este trastorno ya que muchas veces se confunden con los de la depresión u otras condiciones, e incluyen en el listado la retracción social y la perdida de habilidades sociales, la expresión emotiva y afectiva disminuidas como el afecto plano (en el cual la persona no mueve el rostro o habla con una voz desanimada y monótona). La pobreza en la comunicación y el lenguaje, la falta de voluntad (abulia) y deseo, la necesidad de seguir objetivos sin sentido, la falta de habilidad para iniciar y mantener actividades planificadas o la disminución de la percepción de disfrute o placer (anhedonia) también formarían parte del

grupo de los síntomas negativos. Es interesante sin embargo hacer notar que la abulia y la anhedonia también suelen ser síntomas asociados a depresión mayor y otras psicopatologías en las definiciones de diagnóstico clínico, lo cual las convertiría en poco características de la esquizofrenia en especial (Esquizofrenia. Instituto Nacional de la Salud Mental. Departamento De Salud y Servicios Humanos De los Estados Unidos)[23]

A su vez, los síntomas cognitivos (que se observan en pacientes ya diagnosticados) se componen de los impedimentos o deterioros cognitivos que afectan varios dominios funcionales tales como la falta de atención selectiva, la memoria de trabajo, el aprendizaje y la disminución o perdida de las funciones ejecutivas. En esta reorganización de las definiciones de los manuales de diagnóstico clínico, estos últimos síntomas estarían asociados con la dificultad o impedimento de la realización "normal" de funciones cognitivas como el planeamiento, la flexibilidad cognitiva, el pensamiento abstracto, el aprendizaje de reglas, el inicio apropiado de las acciones o las respuestas inapropiadas ante determinados estímulos (Green *et al.*, 2004; Kapur *et al.*, 2001; Lieberman *et al.*, 2005; Arguello y Gogos, 2006;Koob y Zimmer, 2012; Nestler y Hyman, 2010).

Como describimos en la introducción de esta Tesis, a la sintomatología clínica así reagrupada, la investigación neurocientífica le suma endofenotipos propuestos y datos anatomofisiológicos asociados a la patología que se observan experimentalmente en algunos pacientes o en estudios de tejido *post mortem*. Algunos de esos fenómenos asociados a la esquizofrenia por los investigadores son, por ejemplo, el incremento del volumen ventricular del tercer ventrículo y el ventrículo lateral (Davidson y Heinrichs, 2003; Konick y Friedman, 2001), la disminución del volumen cerebral y de la materia gris cortical -especialmente del giro temporal superior-, la corteza prefrontal y las áreas límbicas como el hipocampo y corteza cingulada anterior (Vita *et al.*, 2006; Grant Steen *et al.*, 2006), y la disminución del número de las espinas dendríticas de las neuronas piramidales de las capas de entrada de la corteza prefrontal (Heinrichs, 2005; Lewis *et al.*, 2003). Se reconoce también un consenso dentro de la comunidad neurocientífica en que el conversor de glutamato a GABA[24], el GAD67, esta reducido fuertemente en sus niveles en los pacientes con esquizofrenia así como también se observa para la reelina, un importante factor involucrado en la plasticidad sináptica que colocalizaría con las interneuronas GABAérgicas (Akbarian and Huang, 2006). Finalmente, se suman a este grupo de alteraciones cognitivas asociadas con la esquizofrenia, ciertas anormalidades funcionales en

23 https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/esquizofrenia-2011/index.shtml

24 GABA son las siglas en inglés del ácido γ-aminobutírico (*gamma-Aminobutyric acid o γ-Aminobutyric acid*).

varios sistemas cerebrales que incluyen las cortezas prefrontal y temporal y algunas estructuras subcorticales (Umbricht and Krljes, 2005; Bramon *et al.*, 2004; Van Snellenberg *et al.*, 2006; Glahn *et al.*, 2005).

Continuando en el ámbito de los síntomas cognitivos de la esquizofrenia, dijimos recién que ciertas fallas observadas en pacientes con la alteración se han propuesto como endofenotipos. Una de estas deficiencias cognitivas asociadas a la psicopatología estudiada es la dificultad para responder correctamente a un estímulo cuando se le presentó al sujeto otro estímulo distractor apenas antes. A esta falla se la conoce como *Prepulse inhibition of the startle reflex* (PPI sus siglas en inglés) y se los investigadores la relacionan con los aspectos sensoriomotores asociados a la esquizofrenia. Otras alteraciones cognitivas propuestas como endofenotipos son la falla en el inicio apropiado de las acciones o las respuestas inapropiadas (Geyer y Ellenbroek, 2003; Swerdlow y Geyer, 1998) ante la presentación de un estímulo. También se ha observado en pacientes diagnosticados con esquizofrenia la disminución del pico en el disparo de las ondas P50 y N40 (Swerdlow, 2006), las cuales son potenciales eléctricos que se generan a intervalos de tiempo muy específicos (50 ms después de la presentación del estímulo) como respuestas evocadas ante estímulos auditivos, también conocidas como "*auditory event-related potentials*" (AERP sus siglas en inglés). Finalmente, en este grupo de fenómenos se incluye cierto impedimento para llevar a cabo una forma de aprendizaje instrumental o clásico reportado también en algunos pacientes esquizofrénicos llamado "inhibición latente" (*Latent Inhibition*, LI sus siglas en inglés), una forma de falta de atención o "inatención aprendida" (Gray *et al.*, 1995; Swerdlow *et al.*, 1996; Williams *et al.*, 1998). No podemos dejar de hacer notar que, de este grupo de alteraciones cognitivas relacionadas por las Neurociencias a la esquizofrenia, gran parte son deficiencias observadas en otras patologías o disfunciones neurológicas presentes en humanos y animales.

Podemos ver claramente que en la el espacio epistemológico o "esfera" 2) ya hay un primer reordenamiento o recorte de la definición y diagnóstico clínico de la esquizofrenia, y a esto se suma el planteo de biomarcadores y endofenotipos asociados a la patología observados tras haber sido diagnosticado el paciente en función de la definición clínica. No es menos importante resaltar que estos fenómenos no son criterios diagnósticos ni definitorios sino fenomenología observada en cierta proporción de los pacientes diagnosticados o en sus parientes.

A esta nueva caracterización de la esquizofrenia (así como de las otras alteraciones psiquiátricas estudiadas) generada a partir del reordenamiento y clasificación de la sintomatología clínica recién vista, más los elementos que serían fenómenos "surrogantes" de los síntomas psiquiátricos agrupados en los síntomas cognitivos, se divide

nuevamente a su vez en función de una posible etiopatología. Así, la esquizofrenia podría tener sus orígenes en factores genéticos, del desarrollo o ambientales, y sus posibles interacciones. Considerando entonces como punto de partida estos tres posibles grandes conjuntos causales de la enfermedad, las Neurociencias proponen varias hipótesis sobre los orígenes y etiología de la esquizofrenia. Si bien cada vez se profundiza y diversifican más las posibles explicaciones, algunas de las hipótesis más importantes planteadas por los investigadores son: la desregulación de la neurotransmisión dopaminérgica, la alteración del funcionamiento del receptor NMDA[25] glutamatérgico, las oscilaciones de la banda Gamma por disminución de una enzima de GABAérgica y también por alteraciones de las células de la glía[26]

6.2.1 Hipótesis dopaminérgica

La hipótesis de mayor antigüedad y que cuenta con mayor adeptos, para dar cuenta de la etiopatofisiología que presenta la esquizofrenia es la que plantea que esta alteración psiquiátrica se debe mayormente a la desregulación en la neurotransmisión de la dopamina. Quienes sostienen esta hipótesis se apoyan en las primeras observaciones de 1963 acerca del efecto de la administración de chlorpromazine (el primer antipsicótico "típico") en la reducción de los síntomas positivos de la psicosis (Carlsson y Lindqvist, 1963). Este efecto se atribuyó al bloqueo diferencial del receptor D2 de dopamina. Asimismo, posteriormente, se informó que la administración de anfetaminas (un agonista de estos mismos receptores de dopamina) producía psicosis (Creese *et al.*, 1976; Seeman y Lee, 1975). Finalmente, como otro pilar que sostendría esta hipótesis dopaminérgica, se informó la observación de tejidos *post-mortem* de personas diagnosticadas con esquizofrenia que mostraban una alta cantidad de receptores D2 de dopamina en ciertas áreas del cerebro. Estudios posteriores con imágenes aportaron sustento a la idea de que la esquizofrenia estaba íntimamente asociada a la hiperactividad o la hipoactividad en la transmisión hacia los receptores D2 en esas distintas áreas del cerebro. En este último caso, los informes plantean que el incremento de la actividad dopaminérgica en la vía mesolímbica daría cuenta de los efectos positivos de la esquizofrenia mientras que la hipoactividad dopaminérgica de la vía mesocortical (en la corteza prefrontal dorsolateral, DLPFC sus siglas en inglés) sería la responsable de los impedimentos cognitivos y los efectos negativos de la patología (Coyle y Konopaske, 2012).

La gran cantidad de datos experimentales que se han recolectado en los

25 NMDA o NMDAr son las siglas en inglés de los un tipo de receptores de glutamato denominados N-metil-D-aspartato.

26 Las tres vías de neurotransmisión mencionadas como posibles causas ultimas de la esquizofrenia son las importantes más del sistema nervioso central, cuyo malfuncionamiento puede traer disfunciones cognitivas y comportamentales de todo tipo, por lo cual la postulación de estas hipótesis sobre el posible origen neurobiológico de la esquizofrenia no sería más que una variante dentro de los desarreglos producidos por el funcionamiento anormal de alguna de estas tres vías.

últimos años ha profundizado muchísimo en las distintas causas por las cuales esto puede ocurrir y cuál podría ser la relación entre las manifestaciones de la esquizofrenia y la desregulación de la neurotransmisión dopaminérgica en distintas áreas del cerebro. Desarrollar sus variantes en este capítulo supondría una desviación muy grande del eje de interés, por lo cual nos quedaremos por el momento con esta base general de la hipótesis dopaminérgica y continuaremos con las otras.

6.2.2 Hipótesis glutamatérgica

La hipótesis glutamatérgica, por su parte, sostiene que una posible causa de los síntomas observados en pacientes esquizofrénicos sería la hipofunción del receptor glutamate *N-methyl-D-aspartate* (NMDA sus siglas en inglés) para el glutamato, neurotransmisor considerado crítico para la correcta expresión de los comportamientos complejos afectados en esta psicopatología como en una amplia gama de comportamientos normales. Esta idea fue propuesta por primera vez por Hans Helmut Kornhuber y colegas en 1980 (Kim *et al.*, 1980) basada en el hallazgo de niveles muy bajos de glutamato en el fluido cerebro espinal de pacientes con esquizofrenia. Si bien esta idea no fue bien recibida por la comunidad científica en su momento debido a las implicancias que debían observarse en la fisiología general de los pacientes, evidencias clínicas acumuladas durante las dos últimas décadas dieron un gran soporte a la hipótesis de que una disfunción de este receptor glutamatérgico estaría involucrada en los aspectos moleculares, celulares y comportamentales asociados con la esquizofrenia (Coyle, 2004). Unas de las observaciones que sostienen esta hipótesis de la hipofunción de los receptores NMDA es que el uso de antagonistas de este receptor como la fenilciclidina (PCP sus siglas en inglés) o de la ketamina, producen síntomas similares a la esquizofrenia (delirios, alucinaciones, déficit de atención, de memoria, apatía, etc.) en pacientes sanos mientras que exacerbaban dichos síntomas en pacientes con la enfermedad (Javitt *et al.*, 1991; Krystal *et al.*, 1994; Lahti *et al.*, 1995). Esto se suma a que la mayoría de los genes asociados con el riesgo de presentar esquizofrenia tienen relación con la función moduladora sobre los receptores NMDA o sobre sus proteínas intracelulares relacionadas. En relación a estas proteínas, la neuregulina1 aparece como una de las principales involucradas (Stefansson *et al.*, 2002). Por otro lado, las neuronas glutamatérgicas también regulan la función de otras neuronas que se suponen fuertemente implicadas en la patofisiología de la esquizofrenia tales como las interneuronas GABAérgicas (las neuronas que liberan ácido γ-aminobutírico, GABA, sus siglas en inglés) y las neuronas dopaminérgicas blanco de los antipsicóticos (Lewis *et al.*, 2005). Finalmente, en esta misma línea se ha observado una relación muy interesan-

te entre la esquizofrenia y el consumo de cannabis durante la adolescencia: el receptor canabinoideo CB1 y los receptores dopaminérgicos D2 colocalizan en las terminales presinápticas glutamatérgicas e inhiben la liberación de glutamato. En pocas palabras, el cannabis reduce la liberación de glutamato en las regiones corticostriatales (Gerdeman y Lovinger, 2001), mientras que los receptores D2 producen un incremento de su liberación (Cepeda *et al.*, 2001). Todas estas observaciones sumadas sostienen la hipótesis de la hipofunción del receptor (NMDA) como una posible fuente etiológica de la esquizofrenia.

6.2.3 Hipótesis GABAérgica

La hipótesis GABAérgica se sostiene en la observación de que los pacientes con esquizofrenia tienen alterada la banda gamma γ (entre los 30-80 Hz) del electroencefalograma durante la percepción (Engel *et al.*, 2001), la atención selectiva (Fries *et al.*, 2001), y la memoria de trabajo (o *working memory* en inglés) (Howard *et al.*, 2003; Tallon-Baudry *et al.*, 1998). Según los investigadores, hay varios trabajos que mostrarían además oscilaciones gamma anormales asociadas con la estimulación sensorial (Brenner *et al.*, 2003), la percepción (Spencer *et al.*, 2004), y la detección de objetivos nuevos (*Nobel object recognition, NOR sus siglas en inglés*) (Gallinat *et al.*, 2004) en pacientes diagnosticados con esquizofrenia. Para quienes sostienen esta hipótesis, estas oscilaciones parecen ser generadas cuando las neuronas corticales piramidales estimulan a las interneuronas GABAérgicas que expresan parvavulina, una proteína que se une al calcio en estas neuronas. En el sistema nervioso central (CNS) el GABA se sintetiza a partir del glutamato gracias a la enzima glutamato decarboxilasa (GAD) que presenta dos isoformas, la de 65 kDa y la de 67 kDa (GAD65 y GAD67), y se informa que en estudios con tejido *post-mortem* de pacientes con esquizofrenia que la densidad de interneuronas que presentan GAD67 esta disminuida en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC sus siglas en inglés) y en el núcleo *accumbens* (nAcc), por lo cual se ve que tienen un aumento compensatorio de los receptores GABAa en esas áreas y en la corteza cingulada posterior (PCC sus siglas en inglés) (Woo *et al.*, 2004). Los investigadores plantean entonces que habría una alteración de la neurotransmisión GABAérgica en la esquizofrenia en forma de una reducción significativa de la expresión de GAD67, de paralbumina, de GAT-1 y otras subunidades de los receptores de GABA en la DLPFC de pacientes con esquizofrenia, lo cual mostraría un efecto *hacia abajo* que impediría la neurotransmisión glutamatérgica especialmente a los receptores NMDA corticales (Hashimoto *et al.*, 2003).

Como puede verse en lo expuesto hasta aquí, existe una gran complejidad e interrelación de las hipótesis planteadas por las Neurociencias como bases anatomofisiológicas de la esquizofre-

nia, y por ello algunos investigadores plantean una hipótesis alternativa y unificadora por la cual habría una convergencia entre las hipótesis dopaminérgica, glutamatérgica y GABAérgica. Veamos qué plantea esta hipótesis.

6.2.4 Convergencia de la hipótesis dopaminérgica con las otras hipótesis de la patofisiología de la esquizofrenia

Muy recientemente salieron a la luz varios resultados experimentales que profundizan en la hipótesis de que la desregulación dopaminérgica sería una de las más probables causas de la fenomenología observada en pacientes diagnosticados con esquizofrenia, aunque esos resultados muestran también un contexto en el que otros sistemas de neurotransmisión estrían también alterados en esta patología, especialmente la ya descrita hipótesis de la hipofunción de los receptores glutamatérgicos NMDA. A esta altura de los conocimientos neurocientíficos aparece como una simplificación teórica el hecho de pensar en los sistemas de neurotransmisión como entidades funcionales aisladas cuya desregulación puede ser causante única de los desarreglos estudiados, el cerebro y el sistema nervioso funcionan en cierta forma como circuitos neuronales que interactúan entre sí de diversas formas en cada caso estudiado, realimentándose y regulándose entre sí. Es así entonces que estudios de imágenes en humanos parecen mostrar que la hipofunción de los receptores NMDA del circuito glutamatérgico puede causar alteraciones en la circuitería dopaminérgica similares a las observadas en la esquizofrenia como los excesos de dopamina subcortical y las alteraciones de los receptores D1 de la corteza prefrontal (PFC sus siglas en inglés) (Abi-Dargham y Moore, 2003; Kegeles *et al.*, 2000; Laruelle *et al.*, 2003; Narendran *et al.*, 2005). Se informa asimismo que los antagonistas NMDA producirían ciertas alteraciones en las neuronas GABAérgicas en la DLPFC similares a las descriptas en pacientes con esquizofrenia (Lewis y Gonzalez-Burgos, 2006).

Esta convergencia de vías –o circuitos- de neurotransmisores y receptores- es interpretada por parte de los investigadores como una muestra de que las principales desregulaciones bioquímicas relacionadas con la esquizofrenia podrían no ser mutuamente excluyentes. En este sentido las disfunciones glutamatérgicas y GABAérgicas observadas en la esquizofrenia podrían estar relacionadas entre sí. Para quienes sostienen esta última hipótesis, esta relación entre circuitos neuronales podría ser la causa, o estar asociada, a un ineficiente control de los aferentes corticales de la dopamina de la corteza estriatal, así como también a una conectividad cortico-cortical ineficiente. Dichos hallazgos sugieren la necesidad de un cambio de pensamiento sobre la disfunción de la dopamina para pensarla

no como un punto último sino como partícipe temprano de los eventos que contribuyen a la patología como un todo.

6.2.5 Hipótesis de la alteración de las células gliales (hipótesis del neurodesarrollo)

Hasta aquí hemos presentado hipótesis relacionadas con desregulaciones de la neurotransmisión como causas etiológicas de la esquizofrenia. A continuación veremos una hipótesis planteada que focaliza en el aspecto anatomofisiológico del cerebro. Mencionamos anteriormente que algunos investigadores tienen en cuenta posibles causas ambientales y del desarrollo en la patogénesis de la esquizofrenia, y sumando a esto la temporalidad de la aparición de la esquizofrenia, algunos investigadores plantean que la alteración de la fisiología de las células de la glía podría ser una parte fundamental en la aparición de esta psicopatología, siendo esta la hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia (Moises *et al.*, 2002). Siguiendo esta hipótesis, se plantea fuertemente desde hace mucho tiempo que las células de la glía –un tipo particular de célula nerviosa que serían las encargadas del soporte metabólico y estructural del sistema nervioso central y en particular de las neuronas del cerebro- podrían ser parte de la etiopatología de la esquizofrenia. Estas células corresponden a tres familias con distintas funciones específicas: astrocitos, oligodendrocitos y microglia. Los astrocitos tienen como principal función el soporte metabólico de las neuronas con todo lo que eso implica, y la hipótesis que plantean algunos autores es que su funcionamiento anormal en la corteza de los pacientes esquizofrénicos dificultaría el suministro de glucosa a las neuronas y por otro lado las haría más susceptibles al estrés oxidativo (Brown, 2011; Katsel *et al.*, 2005). Los oligodendrocitos por su parte, también tienen injerencia en el sostén y regulación metabólica de las neuronas de la corteza, pero tienen principalmente un rol fundamental en el mantenimiento y fabricación de la capa de mielina que recubre los axones permitiéndoles su funcionamiento óptimo (Flynn *et al.*, 2003). Hay informes publicados sobre la observación de tejidos *post-mortem* de pacientes esquizofrénicos con una disminución notoria en la materia blanca del cuerpo calloso y en los lóbulos temporal y frontal, y en estudios de imágenes de resonancia magnética estructural (sMRI sus siglas en inglés), el agrandamiento del tercer ventrículo y el ventrículo lateral (Davidson y Heinrichs, 2003; Konick y Friedman, 2001) que nombramos anteriormente (Shenton, 2001). Este último fenómeno pareciera deberse también a la disminución de materia blanca en esas áreas, y se ha reportado una disminución de la cantidad de oligodendrocitos en la DLPFC, en el hipocampo y en los núcleos talámicos anteriores (Hof, 2003). Por todo esto, la hipótesis que plantean los investigadores

es que los pacientes diagnosticados con esquizofrenia tendrían dañada la integridad de la capa de mielina lo cual dificultaría o directamente impediría el buen funcionamiento de la transmisión nerviosa y que esto, sumado a la disminución del número de oligodendrocitos, empeoraría los síntomas negativos y cognitivos que presentan los pacientes (Ho, 2003). Finalmente las alteraciones en la microglía, a cargo del sistema inmune en el cerebro y el SNC, son señaladas como las responsables de la activación defectuosa de este sistema en el útero, lo que provocaría que los individuos genéticamente propensos, tengan un mayor riesgo de desarrollar la esquizofrenia.

Hasta aquí hemos presentado un resumen sobre las hipótesis moleculares, celulares y anatomofisiológicas que cuentan con mayor aceptación desde las Neurociencias como posibles causas biológicas de la esquizofrenia, pero basta para mostrar una fuerte inclinación a "responsabilizar" a la desregulación de vías de neurotransmisores provocadas por problemas genéticos que serían exacerbadas o disparadas por factores ambientales y del desarrollo. Pasemos ahora a la fase siguiente en el análisis de la modelización animal de la esquizofrenia con nuestra estructura: el paso de la elección y construcción de los modelos animales para corroborar o refutar estas hipótesis.

6.3 Diseño, desarrollo y construcción de los modelos animales de esquizofrenia: "esfera" 3).

Como ya hemos señalado otras veces en la presente Tesis, la imposibilidad ética y bioética de experimentar con humanos ha obligado a los neurocientíficos al diseño, desarrollo y construcción de modelos animales para el estudio de las bases biológicas de las alteraciones psiquiátricas humanas, lo cual no es nada sencillo dada la complejidad de recrear los fenotipos comportamentales observados en el hombre con los animales.

En este sentido, dado que en principio no se ha informado la existencia de animales en estado salvaje que desarrollen espontáneamente ninguna de las alteraciones psiquiátricas estudiadas, los modelos deben ser diseñados y construidos en el laboratorio por medios quirúrgicos (si se trata de lesiones), farmacológicos (administración de drogas, fármacos, inhibidores, bloqueantes, etc.), por manipulaciones ambientales que alteren el neurodesarrollo (manipulando las condiciones en que se desarrolla el animal tales como estrés crónico de la madre, factores tóxicos ambientales, virus, enfermedades, etc.) o genéticos (animales transgénicos, *knock-out* génicos, sobre-expresión de genes, etc.). Los modelos así estructurados pueden referir a uno

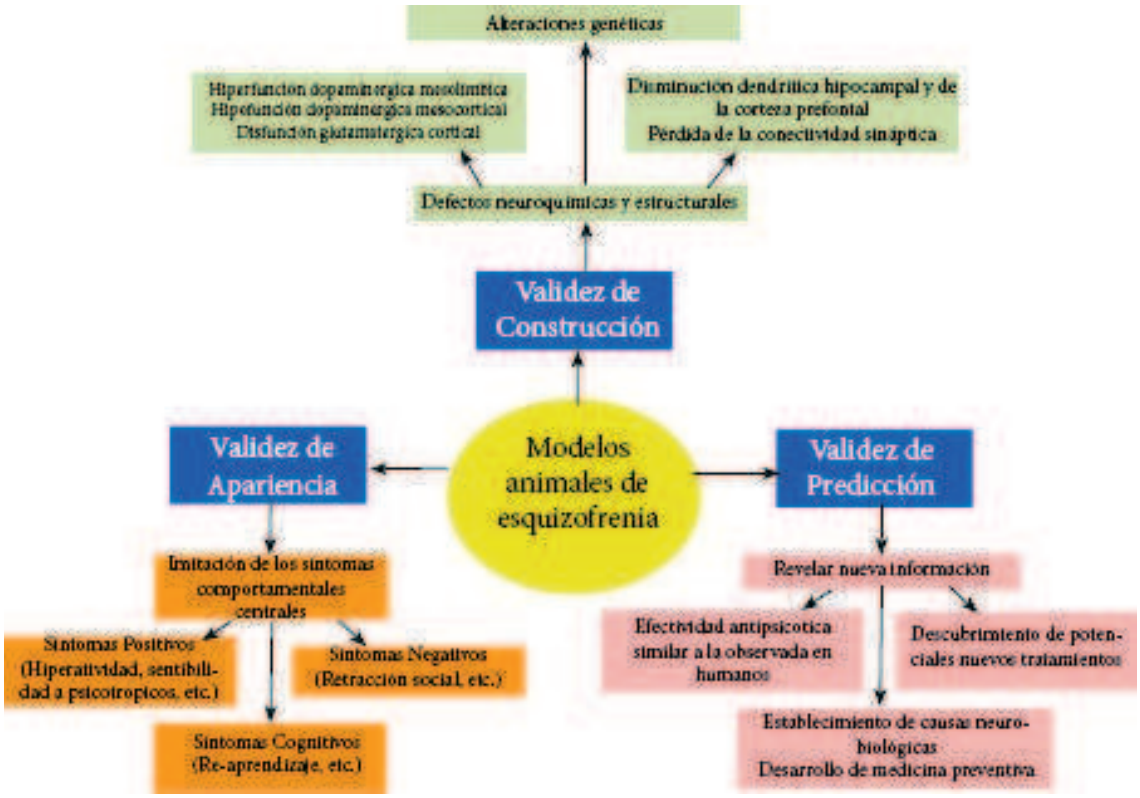

Figura 9.- Diagrama esquemático de las relaciones entre los tipos de validez de los modelos animales asociados a los comportamientos clave y los cambios comportamentales, estructurales y neuroquímicos esperados. La validez de apariencia esta asociada con la relevancia de los tres dominios fenomenológicos centrales planteados para la esquizofrenia (los síntomas positivos, negativos y cognitivos) (Extraído y adaptado de Jones *et al.*, 2011).

o varios de los fenómenos observados dentro de los distintos dominios de la esquizofrenia a la cual, como vimos, los investigadores dividen en síntomas positivos, negativos y cognitivos. Algunos autores también hacen una subdivisión de los déficit cognitivos en funciones ejecutivas (memoria de trabajo o flexibilidad comportamental) y procesamiento atencional de la información (*sensory gating*, PPI o LI), pero para los objetivos del presente trabajo los trataremos a todos como lo hacen la mayoría de los autores.

Debe quedar claro que todas estas clasificaciones y distinciones en la construcción de los modelos animales no son independientes de las hipótesis y supuestos planteadas; se piensan y diseñan con la mira puesta en responder preguntas muy concretas, tomando en cuenta y eligiendo uno o varios fenómenos puntuales de la patología y los datos experimentales nombrados cuando explicamos las hipótesis planteadas, utilizando técnicas particulares basadas en eso y tomando algún factor causal soportado por una hipótesis concreta. Pero asimismo, pueden mezclarse los fenómenos observados y superponerse los factores causales, así como utilizar más de una técnica para la construcción del modelo. Lo que ningún modelo animal (o modelo científico en general) puede dejar de tener –siguiendo los criterios semánticos,

epistemológicos y ontológicos planteados anteriormente en la Introducción, es algún tipo de representatividad que le otorgue cierta confiabilidad a la información o a las inferencias que se puedan realizar a partir de él (Frigg, 2002, Hughes, 1997; Suarez, 2010; Frigg y Hartmann, 2012; Bailer-Jones, 2003; van Fraassen, 1980; Suppes, 2002; da Costa y French, 2000;Giere, 1998; Giere, 2004; Teller, 2001; Hughes, 1997).

Con respecto a este último punto, en la primera parte de esta Tesis hemos señalado que en el caso de los modelos animales, las relaciones que vinculan a los modelos con los sistemas modelados -en este caso las alteraciones psiquiátricas- son las validaciones que hacen hincapié en estructuras o causas anatomofisiológicas (validez de construcción o *construct validity*), las que validan en función del parecido fenomenológico o fenotípico (validez de apariencia o *face validity*) y las que permiten la posibilidad de predecir la aparición de cierta fenomenología en el modelo si dicha fenomenología está en el caso de estudio o el paciente (validez de predicción o *predict validity*). Los distintos modelos para poner a prueba las distintas hipótesis u obtener nuevas, deben ser pensados y diseñados con el objetivo de lograr la mayor validez posible en al menos alguno de estos parámetros o en varios si fuera posible. En la Figura 9 se presenta la esquematización de las relaciones entre los tipos de validez, los dominios de la patología y los fenómenos que abarcan esos dominios. Según este planteo, la validez de construcción, al desconocerse las causas fisiológicas de la patología, se apoya en las hipótesis sobre defectos o desarreglos anatomofisiológicos y neuroquímicos, y sus modelos por lo general buscan los orígenes genéticos de tales fallas. La validez de apariencia, por su parte, apunta a mostrar las similitudes entre los síntomas humanos de la patología y los comportamientos alterados de los animales modificados, los modelos que hacen hincapié en esta validez son por lo general los que buscan los orígenes de los fenómenos observables de la patología a través de comportamientos surrogantes. Finalmente, aquellos modelos que presentan validez predictiva son aquellos que tienden a aportar "información nueva" sobre potenciales drogas o tratamientos, y son aquellos en los que el modelo responde a los fármacos y tratamientos en igual forma que los pacientes con la patología.

En la bibliografía especializada podemos encontrar varias decenas de modelos distintos que focalizan en alguno de estos intereses y, si bien no es la intención de este trabajo analizarlos exhaustivamente a todos, veremos algunos que ejemplifiquen cada una de estas formulaciones. Recordemos que, más allá de la hipótesis o pregunta que apunte a responder el modelo, el objetivo general de todos ellos es que tengan algún tipo de validez que sostenga la relación entre el modelo y la psicopatología modelada (Stewart y Kalueff, 2015;

van der Staay, 2009; Koob y Zimmer, 2012; Nestler y Hyman, 2010; Belzung y Lemoine, 2011; Arguello y Gagos, 2006; Chadman, 2009; Escorihuela y Teruel, 1998) y que, en definitiva, muestren la mayor cantidad de comportamientos surrogantes de los agrupados en positivos, negativos y cognitivos. A continuación, ejempificaremos lo señalado con algunos de los más recientes desarrollos de modelos animales que apuntan a sostener algunas de las hipótesis propuestas para la patofisiología y etiología de la esquizofrenia.

6.3.1 Algunos modelos animales para la esquizofrenia según los dominios planteados en las hipótesis.

Dentro del dominio del desarrollo neuronal alterado tenemos los modelos de exposición prenatal al *methylazoxymethanol acetate* (MAM) (Chin *et al.*, 2011; Hradetzky *et al.*, 2012), un agente antimitótico que metila el ADN, y que produce un disturbio en el desarrollo del cerebro y comportamientos anormales en ratas. Tambien encontramos los modelos de "aislación social post parto" (Fone y Porkess, 2008; Roncada *et al.*, 2009) en los cuales se expone a los individuos en épocas muy tempranas de la vida (recién nacidos por ejemplo) a eventos muy adversos como la separación de la madre o el aislamiento social, situaciones que parecen afectar profundamente el desarrollo del cerebro y el comportamiento en la adultez.

Dentro del dominio farmacológico, los modelos apuntan a comprobar hipótesis relacionadas con la desregulación de la neurotransmisión. Ejemplo de lo señalado son los modelos de anfetaminas (Featherstone *et al.*, 2007; Featherstone *et al.*, 2009; Sarter *et al.*, 2009) que, como vimos anteriormente, produce sensibilización a los psicoestimulantes y psicosis en el humano por ser agonista de los receptores dopaminérgicos D2 corticales. Otros modelos farmacológicos muy utilizados son los que se basan en antagonistas de los receptores NMDA tales como la dizocilpina (MK801), la fenciclidina (PCP) o la ketamina (Jentsch *et al.*, 1999; Karasawa *et al*, 2008; Zavitsanou *et al.*, 2008), relacionadas a la hipótesis hipoglutamatérgica de la esquizofrenia, que es actualmente una de las más fuertes junto a la desregulación dopaminérgica.

Otro método que se ha planteado para poner a prueba las hipótesis sobre el origen fisiopatológico de la esquizofrenia es mediante las lesiones quirúrgicas o químicas en el cerebro del animal. Una de las más clásicas en este sentido es la lesión neonatal al hipocampo ventral (NVHL, sus siglas en inglés) de ratas (hipocampo anterior en los humanos) (Lipska *et al.*, 1993; Macedo *et al.* 2012; Brady *et al.*, 2010). En esta técnica se lesiona químicamente hipocampo ventral de los roedores y se informa la observación de alteraciones comportamentales y motoras que podrían equivaler a las disfunción

dopaminérgica de la corteza prefrontal (PFC) y del núcleo Accumbens (nAcc) en humanos. Estas dos áreas son alcanzadas por los eferentes del hipocampo, lo cual traería aparejados problemas de memoria espacial (*spatial memory* en inglés) y de memoria de trabajo (*working memory* en inglés), dos funciones cognitivas que, como dijimos, parecen estar comprometidas en pacientes con esquizofrenia. Otro modelo con lesiones utilizado es una versión del modelo anterior en el cual directamente se lesiona la corteza prefrontal medial de las ratas (Lipska *et al.*, 1998; Wilkinson *et al.* 1997), luego de lo cual los investigadores informan la observación de comportamientos anormales asociados al daño neonatal del hipocampo.

Finalmente, es posible reconocer los modelos más ampliamente desarrollados y utilizados en la actualidad, aquellos que buscan los orígenes genéticos de los comportamientos y la conducta mediante la manipulación de la información genética del individuo (Mann, 1994; Barinaga, 1994; Hall, 1994; Takahashi *et al*, 1994 y Thomas, 1994). Dentro de esta gran familia los modelos más generalizados son los que producen un *knock out* ("eliminación") de uno o varios genes que se creen involucrados en la etiología de la esquizofrenia. El caso del gen *Disrupted-in-Schizophrenia 1* (DISC1) (Jaaro-Peled, 2009), del cual hay actualmente cerca de diez versiones distintas, es el más claro ejemplo de este enfoque y uno de los primeros genes en haber sido asociado a la esquizofrenia. También son candidatos a ser origen genético de la esquizofrenia el gen de la neuregulina1 y el Erb84 (Jaaro-Peled, 2009; Harrison y Law, 2006; Mei y Xiong, 2008), el gen de la disbintina (Karlsgodt *et al.*, 2011; Papaleo *et al.*, 2010) y el de la reelina (Krueger *et al.*, 2006; Tueting *et al.*, 2006), entre otros muchos modelos. Todos estos modelos están involucrados en algún punto en una o varias de las hipótesis que discutimos anteriormente ya sea neuroquímica o anatomofisiológica. También hay modelos genéticos que por el contrario sobre expresan genes, como el del receptor D2 de dopamina, en determinadas regiones del cerebro (Kellendonk *et al.*, 2006; Bach *et al.* 2008) que involucrarían la hipótesis que relaciona los síntomas cognitivos y negativos vistos en la esquizofrenia a la desregulación de la dopamina.

Todos los modelos previamente señalados tienen como objetivo final posibilitar la puesta a prueba y la contrastación empírica de las hipótesis y teorías sobre la psicopatogénesis y la etiología de la esquizofrenia. En el planteo de los investigadores que realizan estos modelos, la verificación de las hipótesis planteadas ocurriría a partir de la observación de aquellos comportamientos surrogantes, fenotipos putativos o endofenotipos planteados por los investigadores como fenomenología de esta alteración psiquiátrica. Es decir, los modelos animales deberían mostrar alguno/s de los síntomas surrogantes elegidos por los investigadores en fun-

ción de la hipótesis que quieran poner a prueba, ya sea positivos, negativos, cognitivos o un conjunto de varios de ellos. Los comportamientos surrogantes de los síntomas clínicos se observarían en los modelos animales desarrollados sometiéndolos a una batería de *tests* comportamentales estandarizados diseñados para mostrar la aparición o no de los comportamientos o fenómenos esperados. El paso en el cual se testean los modelos animales de esquizofrenia es el que se lleva a cabo en el último espacio epistemológico o "esfera" 4) de la estructura planteada.

6.4 *Tests* psicomotores y comportamentales para los modelos animales de esquizofrenia: "esfera" 4)

Llegamos finalmente a la instancia donde se indaga si los modelos animales de esquizofrenia desarrollados en el paso anterior presentan la fenomenología relacionada a la psicopatología en el humano. Jeffrey Gray fue uno de los primeros investigadores que utilizó comportamientos neuropsicológicos animales relevantes como marco teórico para su utilización como expresiones animales "equivalentes" de la fenomenología clínica humana para en la esquizofrenia (Gray *et al.*, 1991).

Dijimos que la gran mayoría de los investigadores neurocientíficos acepta como imposible o al menos altamente dificultoso reproducir todo el espectro fenomenológico que presenta la sintomatología clínica de la esquizofrenia (Nestler, 2010; Arguello, 2008; Hyman, 2010, Hyman 2007; Salgado, 2013; Fernando, 2011; Koch, 2006). Por este motivo asumen que puede descomponerse la psicopatología y hacerse un correlato de ciertos fenómenos observados en pacientes humanos con determinados comportamientos de los animales. A partir de este correlato dicen poder medir esos fenómenos en paradigmas comportamentales animales que equivaldrían a lo visto en el hombre.

Estos correlatos animales de los síntomas de la esquizofrenia se pueden clasificar en función de su aporte a mostrar comportamientos equivalentes a los síntomas positivos, negativos y cognitivos del hombre, y se los mide mediante *tests* estandarizados para diferentes comportamientos y funciones cognitivas animales. En la Tabla 3 se muestran los comportamientos animales (surrogantes) más utilizados como correlatos de los síntomas clínicos humanos de la esquizofrenia.

Por su parte, en la Figura 10 se muestran algunos de los *test*s comportamentales más utilizados en roedores para medir los déficit cognitivos de un modelo de esquizofrenia. Como mencionamos al inicio de este capítulo, uno de los endofenotipos planteados

Algunos correlatos comportamentales animales de síntomas humanos de esquizofrenia		
Tipo de Síntoma	**Manifestación Clínica**	**Correlato animal del fenómeno clínico**
Positivos	Agitación psicomotora	• Hiperlocomoción como respuesta a la novedad o el estrés.
	Sensibilización a los psicoestimulantes	• Respuesta locomotora aumentada en respuesta a los psicoestimulantes
Negativos	Retracción Social	• Disminución de la interacción con conspecíficos
	Anhedonia	• Disminución de las propiedades de refuerzo de las drogas de abuso y de recompensas naturales
Cognitivos	Déficits de memoria	• Desempeño en tareas de *Delay non Matching to Sample*, otras tareas de memoria de trabajo
	Déficits de atención	• PPI, LI, 5-CSRT
	Déficits de las funciones ejecutivas	• *Atentional set shifting Task*

Tabla 3: Algunos correlatos comportamentales animales de síntomas humanos de esquizofrenia donde se dividen nuevamente los sintomas en positivos, negativos y cognitivos y se le asocia un comportamiento animal a cada tipo de sintoma humano elegido.

para estudiar esta alteración psiquiátrica era el *Prepulse Inhibition* (PPI) que se veía afectada en pacientes con la patología. El *test* animal de PPI del inicio de la respuesta (*PPI of the startle*) mide la capacidad sensorial y perceptiva del ratón así como la inhibición del inicio (*startle*) de un estímulo acústico cuando se le presenta un pre-pulso. A través de dicha prueba se puede estudiar la medición estándar del disparo de una respuesta sensoriomotor en ratones. Por otro lado la cámara operante se utiliza para la medición de una amplia gama de funciones cognitivas en roedores, incluyendo memoria de trabajo (*Working Memory*) y atención. Una de las tareas relevantes para los desórdenes psiquiátricos mejor desarrolladas es la *5-choice serial reaction time task* (5-CSRT), que requiere que el sujeto monitorée, detecte y responda a un breve pulso de luz, mientras

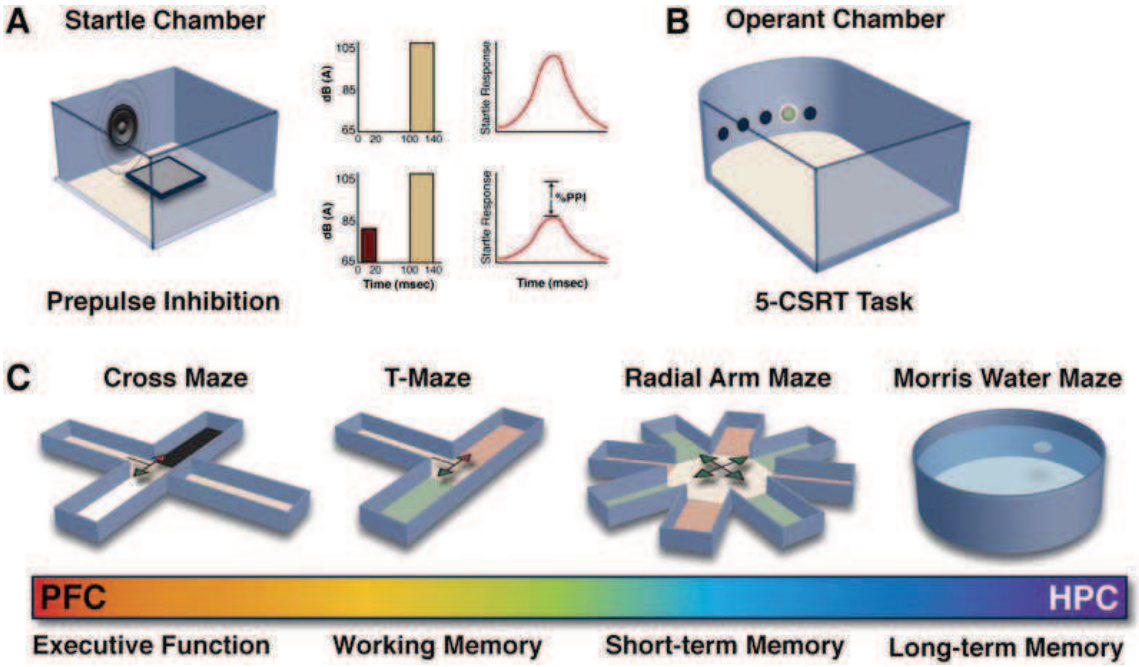

Figura 10.- Tests comportamentales más utilizados en roedores para estudiar déficits cognitivos. (A) *Prepulse inhibition* (PPI). (B) Cámaras de aprendizaje Operante para la tarea *5-choice serial reaction time task* (5-CSRT). (C) Ejemplos de tareas comportamentales en relación con la dependencia entre la corteza prefrontal (PFC) y el hipocampo (HPC) en tareas de memoria y funciones ejecutivas (Tomado de Arguello y Gogos, 2006)

que los intervalos entre los pulsos y su duración varían con la complejidad pretendida para el estudio.

Para medir la capacidad de atención, este mismo *test* puede medir vigilancia, impulsividad y control de las respuestas. En relación con las tareas cognitivas, la gama de pruebas va desde el laberinto cruzado (*Cross maze*) hasta el laberinto acuático de Morris (*Morris water maze*). El primero puede usarse para medir la flexibilidad comportamental y la plasticidad cognitiva mediante la discriminación y asociación de diferentes dimensiones de un mismo estímulo (por ejemplo el color o la textura). El laberinto acuático de Morris, por su parte permite medir la memoria de largo plazo mediante la observación de la facilidad o dificultad de un ratón para encontrar una plataforma sumergida e invisible dentro de un tanque lleno de agua luego de 24 horas de haber sido entrenada por última vez. Finalmente, para testear los comportamientos relacionados con los síntomas positivos y negativos de la Tabla 3, se utiliza mayormente el denominado "*test* de campo abierto" (*open field test*) que permite, dependiendo que comportamiento se intente medir, testear desde la sensibilidad a las drogas psicotomiméticas (agitación psicomotora o sensibilización a los psicoestimulantes) a partir de la hiperlocomoción mostrada por el animal. En el mismo formato de *test*, se puede medir la retracción social que caracterizaría a los síntomas negativos poniendo dos animales conspecíficos (uno de ellos el modelo a testear) en una arena abierta con material de *bedding* y cuantificar

su reacción social a partir de las variables como *sniffing* (olfatear), *following* (seguir), *fightin* (pelear), *bitting* (morder), *chasing* (cazar), etc. La intención de este paneo muy breve sobre los distintos *tests* comportamentales animales estandarizados que se utilizan para medir variables comportamentales y psicomotrices específicas era simplemente mostrar las formas en que se testea la ocurrencia o no de un fenómeno comportamental predicho por el modelo en función de la hipótesis de interés.

Reemplacemos ahora los términos teóricos con los que estuvimos trabajando hasta ahora por algunos de los datos reales mencionados en los párrafos anteriores.

6.5 Aplicación de la estructura de análisis al caso de la esquizofrenia

La Figura 11 muestra cada uno de los espacios epistemológicos o "esferas" con los que hemos estado trabajando en nuestra estructura de análisis con el contenido semántico que desarrollamos recién para el caso particular de la esquizofrenia. Podemos ver allí que la "esfera" 1) está definida clínicamente la esquizofrenia, en función de la sintomatología mostrada en las Tablas 1 y 2 tomadas de los manuales de diagnóstico DSM-5 y del capítulo V del ICD 10, y observada en los pacientes que permite su diagnóstico como tal. Considerando entonces como punto de partida al paciente diagnosticado en la "esfera" 1), las Neurociencias dividen la sintomatología clínica en positiva, negativa y cognitiva, operan la "disección" de la alteración psiquiátrica en posibles endofenotipos, biomarcadores y datos experimentales observados una proporción de pacientes (por ejemplo la aparición de déficit cognitivos y motores) y, basándose en esto, proponen en el espacio o "esfera" 2) hipótesis sobre la posible etiología de la esquizofrenia, postulando mecanismos anatomofisiológicos y genéticos como factores causales (Gen Disc1, desregulación dopaminérgica, antagonistas de receptores glutamatérgicos, etc.).

Para testear las hipótesis generadas y planteados en el paso anterior se implementa en la "esfera" 3) el desarrollo y construcción de modelos animales muy específicos mediante distintas técnicas y enfoques (transgénicos con el gen Disc1 mutado, mutaciones para la sobre-expresión de receptores dopaminérgicos, tratamiento con antagonistas de receptores glutamatérgicos, etc.) teniendo en mente que las modificaciones anatomofisiológicas generadas en los animales puedan producir comportamientos que puedan ser cuantificados mediante los *tests* elegidos. Finalmente en el espacio o "esfera" 4) se somete a los animales a distintos *tests* comportamentales, cognitivos y psicomotrices estandarizados elegidos que determinarán si el com-

portamiento y la fenomenología esperada se observa o no en el modelo.

Recodemos que se supone que los comportamientos observados en los animales deberían ser equivalentes o análogos a los que presentan los pacientes humanos. Teniendo en cuenta eso, nos encontramos al final de la modelización con la relación *d)* entre el modelo y la alteración psiquiátrica humana. En este paso una serie de resultados comportamentales vistos en animales deberían recordar o reflejar alguna de las característica relevante de las observadas en los pacientes y definidas en los manuales de diagnóstico como determinantes y definitorias de la psicopatología. Veamos si esto es efectivamente así a través del análisis de algunos trabajos científicos publicados recientemente sobre modelos animales de esquizofrenia.

6.6 Análisis de trabajos sobre modelos animales de esquizofrenia

Con el fin de estudiar las bases anatomofisiológicas de la esquizofrenia se han desarrollado varias decenas de modelos animales que se adecúan a las distintas hipótesis planteadas existentes y a distintas instancias y aspectos puntuales de esas hipótesis. Sin embargo, a lo largo de la investigación bibliográfica realizada en cuanto a esta modelización vemos que si bien los animales utilizados y las hipótesis y preguntas respondidas han variado enormemente, la estructura profunda de la modelización y su enfoque permanece más o menos inalterada. Esto quiere decir que en prácticamente la totalidad de los trabajos relevados se toma alguna parte de la sintomatología que se pueda medir junto con resultados experimentales anteriores, se plantean hipótesis, se elige el animal para realizar el modelo adecuado para responder a las preguntas planteadas y se lo somete a *tests* comportamentales y psicomotores para probar las hipótesis. Dentro del gran conjunto de trabajos existentes hemos elegido a modo de ejemplo concreto de la aplicación de nuestra estructura de análisis de la modelización animal a la esquizofrenia algunos en función de su actualidad, el nivel de la revista en la cual está publicado, la cantidad de citas que tiene en el ambiente científico y los modelos más ampliamente utilizados. Dos refieren a modelos típicos en roedores ya que es el animal más elegido para este tipo de modelos, y el tercero en otro organismo que nos interesó porque está presente cada vez más en los trabajos de investigación con modelos animales, el pez cebra *Danio rerio* (*Zebrafish* en inglés), y que nos pareció significativo para poder analizar otros modelos que se están desarrollando.

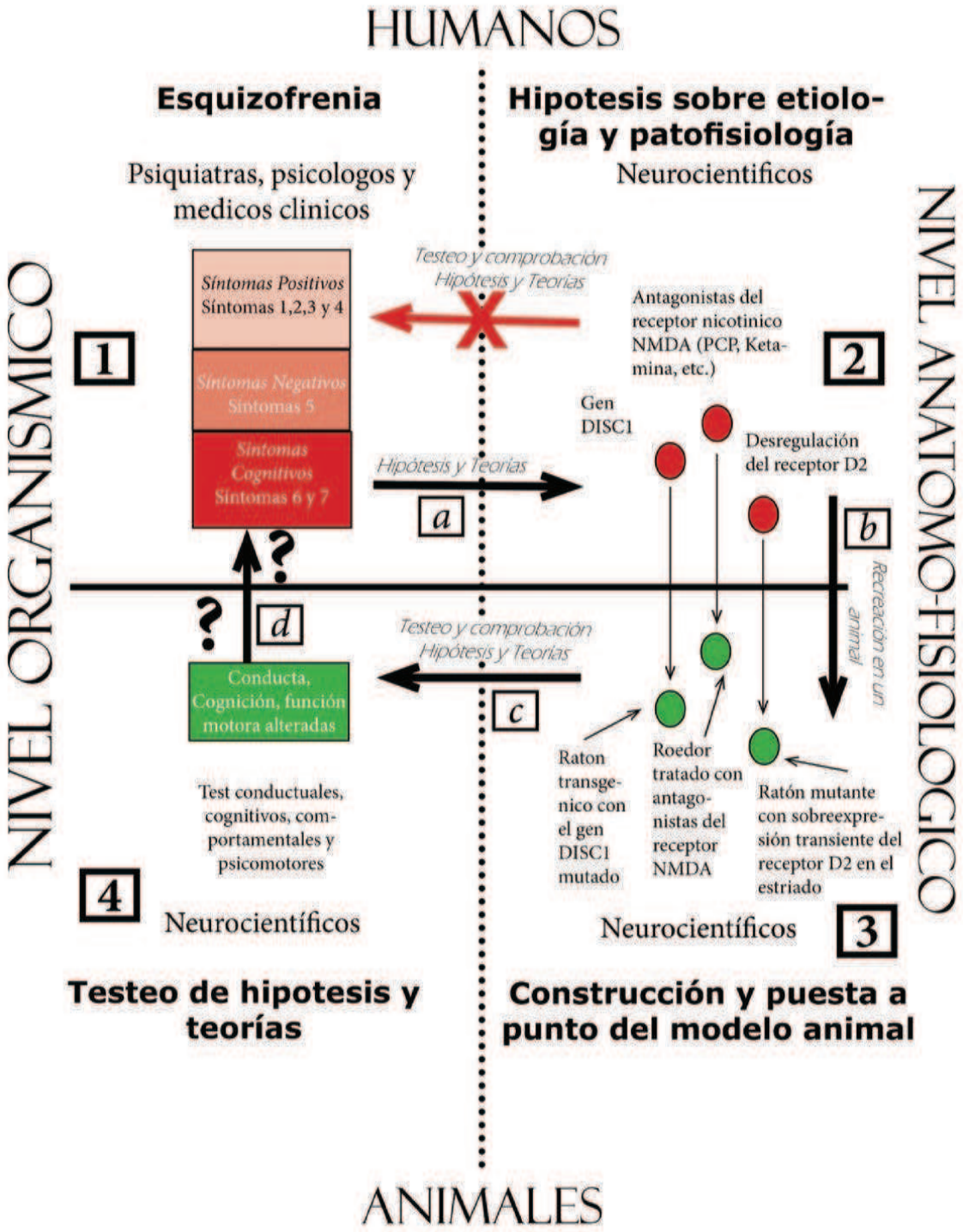

Figura 11.- Esquema general de la aplicación de nuestra estructura de análisis a la modelización animal de la esquizofrenia. Los síntomas clínicos definidos en la "esfera" 1) son los mostrados en las Tablas 1 y 2. El paso siguiente es la elaboración de hipótesis para explicar su etiopatología en la "esfera" 2) a partir de una fracción de los síntomas de las Tablas 1 y 2 y de datos experimentales, biomarcadores, genes postulados como endofenotipos, etc. Se procede luego al diseño y construcción de los modelos animales en la "esfera" 3) basandose en las hipotesis formuladas en la "esfera" 2) para realizarles posteriormente en la "esfera" 4) los test conductuales, comportamentales y psicomotores de la Figura 10 para ver los correlatos comportamentales de la Tabla 3.

Analizaremos en profundidad estos tres trabajos y discutiremos muy brevemente algunos otros que encontramos que tratan la misma hipótesis o similares para ver que plantean.

Dado que los tres trabajos que analizaremos desarrollan modelos para el estudio de la esquizofrenia, el espacio de la definición clínica y los criterios diagnósticos, la "esfera" 1), será la misma para los tres ejemplos. Estos criterios son los enmarcados en las Tablas 1 y 2 presentadas al principio de este capítulo, y representaremos estos criterios en los gráficos como síntomas positivos, negativos y cognitivos que se muestran en la Figura 11.

6.6.1 Análisis de un modelo para la hipótesis dopaminérgicas a partir de antagonistas del receptor D3.

El primer trabajo que analizaremos se titula *"Y-QA31, a novel dopamine D3 receptor antagonist, exhibits antipsychotic-like properties in preclinical animal models of schizophrenia"* y fue publicado en la revista *Acta Pharmacologica Sinica* del grupo editorial Nature en enero de este año. En él los investigadores adhieren a la tesis de la desregulación de la neurotransmisión dopaminérgica, y plantean en la "esfera" 2) la hipótesis sobre que un nuevo antagonista selectivo de los receptores D3 dopaminérgicos, el Y-QA31, que tendría propiedades antipsicóticas y su efecto se puede observar en los síntomas positivos y cognitivos. Es decir, la "esfera" 2) en este caso está comprendida por la hipótesis general de la desregulación dopaminérgica y la hipótesis que plantea este trabajo es que un antagonista de los receptores D3, el Y-QA31 puede tener funciones antipsicóticas. Para probar su hipótesis en la "esfera" 3) generan un modelo animal farmacológico mediante el suministro de este antagonista a ratones CD1. Para ver el efecto en los síntomas positivos en los ratones previamente administrados con esta droga, en la "esfera" 4) miden hiperlocomoción y locomoción espontánea inducida por metanfetaminas (agonistas adrenérgicos) o como el MK-801 (antagonista no competitivo de receptores NMDA glutamatérgicos) como generadores de síntomas psicóticos. Por otro lado para ver si la droga tiene efecto sobre los síntomas cognitivos, los ratones tratados y los controles se testean para la disrupción del *Prepulse inhibition* (PPI) provocada por metanfetaminas, la respuesta al condicionamiento aversivo (CAR), la inducción a la catalepsia, y el reconocimiento de nuevos objetos (NOR). En la Figura 12 se muestran todos los pasos involucrados y los elementos mencionados colocados en la estructura de análisis al igual que hemos hecho a lo largo de todo este trabajo. Tras observar y medir los comportamientos y fenómenos resultantes de los *test*s aplicados a su modelo animal, los investigadores

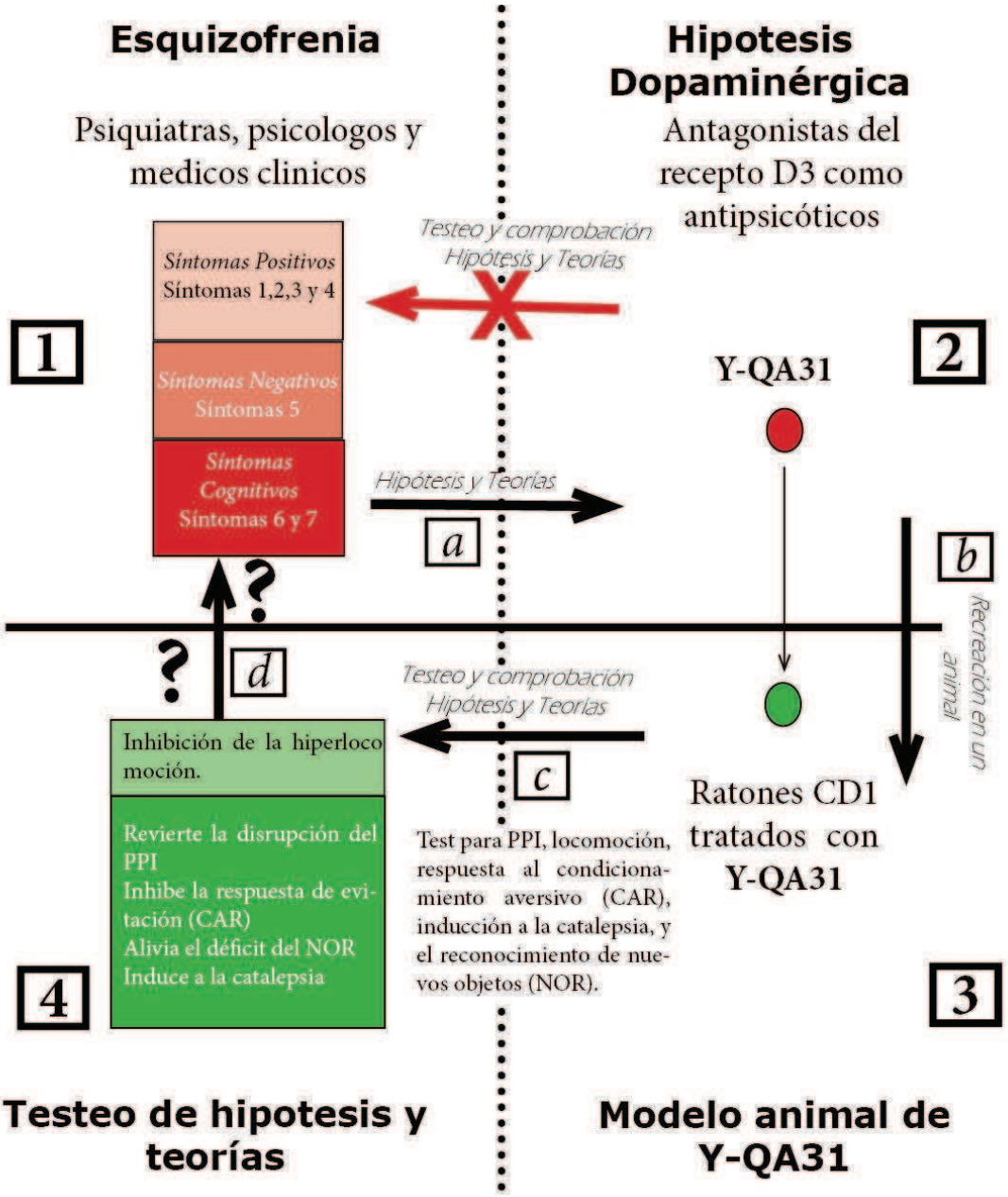

Figura 12.- Reemplazo en la estructura de modelización animal de la esquizofrenia con el contenido semántico del trabajo del antagonista dopaminergico Y-QA31 para la esquizofrenia. Los síntomas en 1) son los definidos por el DSM-5 de la Tabla 1 para la esquizofrenia divididos en positivos, negativos y cognitivos. En la "esfera" 2) se postula como hipótesis la posibilidad de que el antagonista Y-QA31 de los receptores D3 dopaminergicos tenga efecto antipsicótico. En la "esfera" 3) se construye el modelo animal con ratones CD1 tratados con Y-QA31 y se los testea para ver PPI, Hiperlocomoción, CAR, NOR y otros en la "esfera" 4)

observan que la droga Y-QA31 inhibe la hiperlocomoción inducida por MK-801 y por metanfetaminas. Observan también que revierte la disrupción del PPI provocada por la metanfetaminas en forma dosis dependiente. El tratamiento inhibe la respuesta de evitación en forma similar al haloperidol y la clozapina y alivia el déficit del NOR inducido por MK-801 en forma similar a los dos antipsicóticos nombrados anteriormente. Finalmente se observa que la droga induce a la catalepsia en forma similar al haloperidol.

Los resultados de este trabajo mostrarían que la droga Y-QA31, antagonista del receptor D3 de dopamina también exhibe agonismo parcial por el receptor de serotonina 5-HT1A y antagonismo de mediana afinidad con los receptores adrenérgicos α1A. A partir de estas observaciones, los autores llegan a la conclusión que la droga Y-QA31 produce efectos antipsicóticos en los síntomas positivos de algunos modelos animales a altas dosis y efectos pre cognitivos a bajas dosis, con síndrome extra piramidal, lo cual sugiere que los antagonistas de los receptores D3 receptor tienen valor para el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia (Sun *et al.*, 2016).

6.6.2 Análisis de un modelo para la hipótesis del neurodesarrollo en dos partes (*Two-Hits model*)

Este trabajo de Giovanoli y colaboradores titulado "*Preventive effects of minocycline in a neurodevelopmental two-hit model with relevance to schizophrenia.*" fue publicado en la revista *Translational Psychiatry*, también del grupo Nature, en abril de 2016, y enfoca el problema de la esquizofrenia desde la tesis general de que las alteraciones en el neurodesarrollo son potenciales causales de la patología. También se basan en la hipótesis general de que la activación del sistema inmune materno produce modificaciones en las células de la glía e incrementa la vulnerabilidad de la cría de desarrollar comportamientos anormales como los observados en la esquizofrenia como respuesta al estrés en la pubertad. Estas dos grandes hipótesis conforman la "esfera" 2), dentro de la cual los investigadores plantean su hipótesis de que la administración de un antibiótico tetra cíclico, la minociclina (MINO, un antiinflamatorio temprano) durante la exposición prepuberal al estrés, prevendría la aparición de los comportamientos patológicos en la adultez. Para generar la "esfera" 3) los autores usan un modelo ambiental de dos pasos en ratones para el cual, en un primer paso, se le administra al ratón madre un mimético viral prenatal y en un segundo paso, una vez que la cría entra en la peri pubertad, se la somete a estrés sub crónico impredecible (SCIS, sus siglas en inglés). Esos serían los dos pasos para generar el modelo en ratón y verificar si la MINO, administrada durante la exposición al estrés subcrónico prepuberal bloquea la respuesta inflamatoria inducida por el estrés y los subsecuentes comportamientos anormales asociados a la esquizofrenia (Figura 13). Para ver si este tratamiento de dos pasos (*two-hit*) modifica los déficit en el *Prepulse inhibition* (PPI) y la sensibilidad acrecentada a las drogas psicotomiméticas como la anfetamina (AMPH) y dizocilpina (MK-801) durante la adultez, someten al modelo a una serie de *test* comportamentales estandarizados en la "esfera" 4). Nuevamente se quiso ver si los modelos recreaban los síntomas positivos y cognitivos de la esquizofrenia para lo cual se sometió a una cohorte de estos ratones al *test* para

medir *Prepulse inhibition* (PPI) como comportamiento surrogante del déficit de atención en las respuestas sensorio motoras (síntomas cognitivos), y se midió la hiperlocomoción y la hipersensibilidad a las drogas psicotomiméticas como la anfetamina y la dizocilpina en el modelo de la hiperactividad con y sin el tratamiento con MINO.

A partir de los resultados obtenidos en los *tests*, los investigadores infieren que la administración pre sintomática de MINO revertiría significativamente la atenuación del PPI cuando la cría es expuesta a los dos pasos del modelo (*Two-Hits*) pero no cuando se presenta solo uno de ellos. Por otro lado, el tratamiento con MINO prevendría, según los autores, la ocurrencia de hipersensibilidad a drogas psicotomiméticas como la anfetamina y el MK-801, así como la potenciación de la hiperactividad inducida por las mismas drogas psicotomiméticas. Finalmente los autores informan que la MINO bloquearía la activación de las células de la micro glía que se observa en el hipocampo y la corteza prefrontal (PFC) de las crías de madres expuestas inmunocomprometidas y que han sufrido estrés prepuberal.

A partir de los resultados comportamentales resultantes de los *test*, los autores concluyen que sus descubrimientos proveen nueva evidencia que muestra que el antibiótico de tetraciclina MINO muestra efectos preventivos contra las anormalidades del comportamiento adulto en un modelo de desarrollo de dos pasos en ratones que resulta relevante para la esquizofrenia y otras alteraciones relacionadas. Los autores aseguran asimismo que sus ensayos preclínicos animan a explorar el uso de tratamientos preventivos transientes con MINO especialmente para alteraciones mentales caracterizadas por un disparo tardío en el desarrollo (Giovanoli *et al.*, 2016).

6.6.3 Análisis de un modelo para la hipótesis dopaminérgica que utiliza al pez cebra (*zebrafish)* como organismo

El último trabajo acerca de la esquizofrenia que analizamos en detalle se titula *"Antipsychotic drugs reverse MK-801-induced cognitive and social interaction deficits in zebrafish (Danio rerio)"*, fue llevado a cabo por Kelly Juliana Seibt y sus colegas, y fue publicado en la revista *Behavioural Brain Research* en 2011. Lo elegimos especialmente porque utiliza un "nuevo" organismo modelo para alteraciones psiquiátricas humanas sumamente, el pez cebra *Danio rerio* (*Zebrafish* en inglés). En este trabajo Seibt y su equipo se sostienen en la tesis general hipoglutamatérgica del bloqueo de los receptores NMDA como un factor causal del desarrollo de la esquizofrenia. En dicho trabajo, los autores plantean en la "esfera" 2) la hipótesis de que los comportamientos observados tras el tratamiento agudo con el antagonista del receptor glutamatérgico NMDA

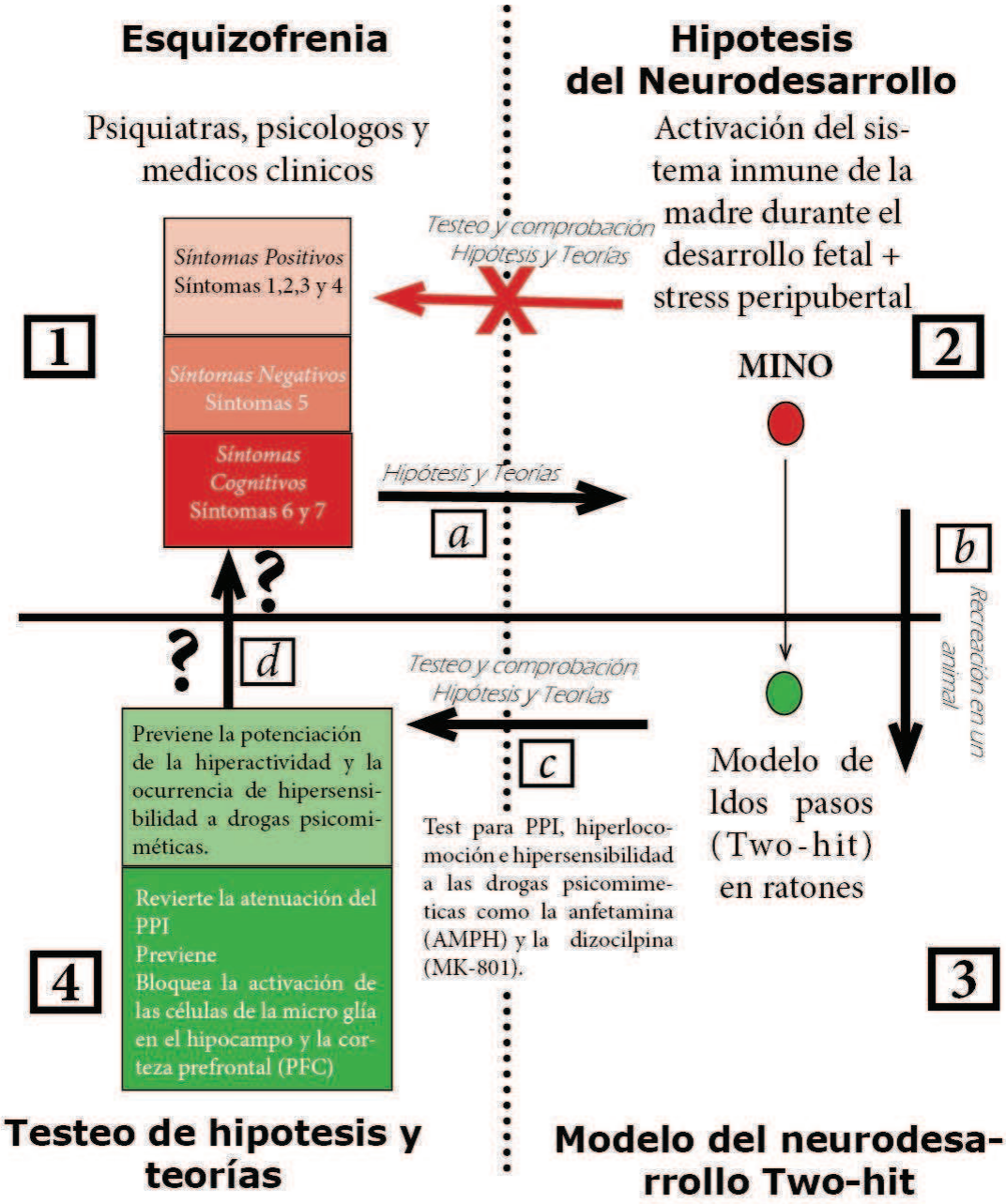

Figura 13.- Reemplazo en la estructura de modelización animal de la esquizofrenia con el contenido semántico del trabajo del modelo *Two-Hit* para la esquizofrenia. Los síntomas en 1) son los definidos por el DSM-5 en la Tabla 1 para la esquizofrenia divididos en positivos, negativos y cognitivos.. En la "esfera" 2) se postula como hipótesis la del neurodesarrollo afectado y se plantea el uso de MINO para revertir dicha falla en el neuorodesarrollo. En la "esfera" 3) se construye el modelo animal con ratones a los que se somete al protocolo de dos pasos y se los testea para ver PPI, hiperlocomoción, y sensibilidad a las drogas antipsicóticas en la "esfera" 4).

MK-801 deberían ser similares a los síntomas negativos y cognitivos observados en pacientes con esquizofrenia, y por lo tanto deberían ser revertidos por antipsicóticos atípicos como el sulpiride o la olanzapina (Figura 14). Para estudiar los déficit cognitivos que el tratamiento produciría en la memoria de largo plazo (*long term memory*, en inglés), utilizaron como modelo peces cebra tratados con MK-801, conformando esto la "esfera" 3) de la

estructura de análisis. Una vez construido el modelo, testearon el comportamiento de los peces en un protocolo de evitación inhibitoria (IA, *Inhibitory Avoindance*, en inglés). Para ello utilizaron un tanque de vidrio dividido en dos espacios en uno de los cuales, el "oscuro" había un par de electrodos en la pared que le daban un shock eléctrico al animal. Midieron la duración de la memoria de habituación con y sin el tratamiento con MK-801. Por otro lado midieron la interacción social de los peces (otro de los comportamientos alterados surrogantes de la retracción social observada en algunos casos de

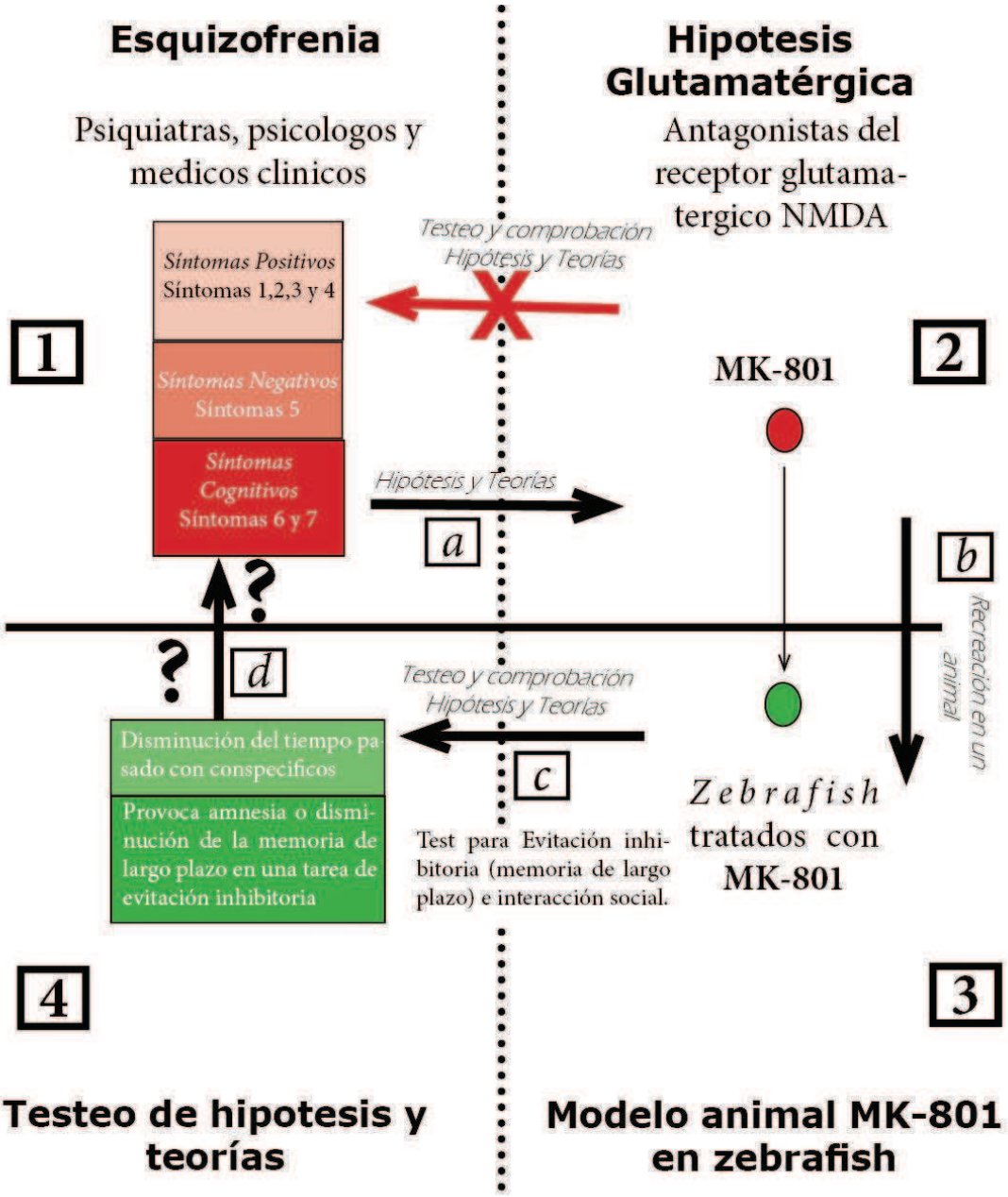

Figura 14.- Reemplazo en la estructura de modelización animal de la esquizofrenia con el contenido semántico del trabajo de los antagonistas glutamatérgicos para la esquizofrenia en zebrafish. Los síntomas en 1) son los definidos por el DSM-5 en la Tabla 1 para la esquizofrenia divididos en positivos, negativos y cognitivos. En la "esfera" 2) se postula como hipótesis la posibilidad de que el antagonista de los receptores NMDA tengan efecto psicótico. En la "esfera" 3) se construye el modelo animal con *zebrafish* tratados con el antagonista MK-801 y se los testea para ver memoria de largo plazo e interacción social en la "esfera" 4).

esquizofrenia) tratados con el MK-801 y controles, poniéndolos en grupos de cinco en pequeños tanques de 30 cm que tenía a un lado un tanque vacío y al otro un tanque con 15 animales (*stimulus fish tank*). Para cuantificar la interacción social de su modelo midieron la cantidad de tiempo que el grupo de peces pasaban más cerca del tanque con sus conspecíficos o más cerca del tanque vacío. Los resultados de los investigadores muestran un déficit en la interacción social de los animales tratados con MK-801 que es revertido casi totalmente por la administración de antipsicóticos atípicos. En su conclusión los autores afirman que modelar los déficit cognitivos en animales proporciona un gran beneficio para los esfuerzos en el desarrollo de nuevos tratamientos para los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia, y aseguran que su interés en establecer este síndrome comportamental en el pez cebra se sostiene por un gran número de ventajas prácticas que presenta esta especie combinadas con una gran similaridad genética con el humano. Finalmente, aseguran que estos resultados apoyan la utilización de este modelo animal para el muestreo de búsqueda (*screening*) de drogas antipsicóticas (Seibt *et al.*, 2011).

6.6.4 Otros trabajos relevados sobre modelos animales de esquizofrenia

Si bien elegimos estos tres ejemplos de trabajos para ser analizados más en detalle por la actualidad que presentan, por los animales utilizados, por el abordaje de las hipótesis más fuertes y por la ejemplificación de los *tests* comportamentales más frecuentes en esta psicopatología, resulta de suma importancia aclarar que hay cientos de otros trabajos y decenas de otros modelos que se interesan por otras hipótesis y por otros fenómenos comportamentales y endofenotipos no presentes en estos ejemplos (Manahan-Vaughan, *et al.*, 2008; Karasawa, *et al.*, 2008.; Ishiyama, *et al.*, 2007.; Pietersen, *et al*, 2007.; Gourevitch *et al.*, 2004.; Flagstad *et al.*, 2004.; Elmer *et al.*, 2004.; Moore *et al.*, 2006.; Le Pen *et al.*, 2011.; Chin *et al.*, 2011.). Si bien todos estos trabajos encaran distintas formas de modelar la esquizofrenia para probar sus hipótesis, ninguno presenta resultados de los *test* que muestren comportamientos similares, análogos u homólogos a los criterios definitorios o síntomas determinantes de la esquizofrenia según las pautas diagnósticas de los manuales expuestos en las Tablas 1 y 2 que conforman el espacio o "esfera" 1), tales como delirios o alucinaciones.

Es precisamente esta falta de representatividad entre los fenómenos comportamentales observados en los modelos animales y los criterios determinantes de la esquizofrenia, o sea la relación *d)* de la estructura, lo que pareciera ser el corazón de la problemática planteada en los modelos animales de esta alteración psiquiátrica.

A partir del análisis de todos estos trabajos podemos reconocer en principio

cierto “desacuerdo” entre los síntomas planteados por la clínica y los fenómenos tomados por los investigadores para estudiar la esquizofrenia y plantear hipótesis sobre su posible etiopatología. En un primer momento aparece ya una división de los síntomas en tres categorías no presentes en los manuales de referencia, y a partir de esas categorías las Neurociencias toman comportamientos y fenómenos anatomofisiológicos que no aparecen como criterios definitorios de la psicopatología. Vemos asimismo que planteadas las hipótesis en base a esos fenómenos y haber desarrollado el modelo animal que las pondrá a prueba, se evalúan comportamientos surrogantes de los fenómenos planteados y se plantean conclusiones sobre la posible utilidad clínica del conocimiento así obtenido. Queda en evidencia aquí un primer desentendimiento entre aquello que desde la clínica es entendido como esquizofrenia y el modo en que la investigación neurocientífica conceptualiza esa misma psicopatología para formular y testear hipótesis en base a los resultados mostrados por sus modelos.

A continuación aplicaremos nuestra estructura de análisis de la modelización animal de alteraciones psiquiátricas otras tres psicopatologías de alto impacto en la sociedad para ver cómo resultan estas relaciones entre definiciones clínicas y conceptualización neurocientífica de ellas.

CAPÍTULO VII

Análisis general de otras alteraciones psiquiáticas y algunos modelos animales propuestos

En este capítulo aplicaremos nuestra estructura de análisis desarrollada en los capítulos anteriores a la modelización animal para cuatro alteraciones psiquiátricas humanas de gran prevalencia en la población humana. El esquema de análisis es el mismo que hemos realizado para la esquizofrenia en el capítulo anterior, pero en este caso la aplicaremos a la depresión mayor, la anorexia nerviosa,el trastorno del espectro de autismo y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. De entre las cientos de psicopatologías definidas y listadas en los dos manuales de diagnóstico de referencia (DSM-5 y ICD-10 Capítulo V), hemos elegido dichas alteraciones psiquiátricas por ser las que en gran medida presentan una mayor cantidad de trabajos sobre modelos animales y/o por ser aquellas que en los últimos años mayor interés han despertado dentro de la comunidad psiquiátrica, médica y neurocientífica. Nuestra intención general aquí es mostrar que nuestra herramienta metodológica de análisis puede ser aplicada no sólo al estudio de la estructura de modelización de la esquizofrenia, sino también a otros tipos de alteraciones psiquiátricas humanas a los fines de entender y aclarar las relaciones y supuestos sobre los que se sostienen el estudio de estas psicopatologías que utilizan modelos animales.

Como hemos realizado en los análisis anteriores partiremos de las definiciones de cada una de las alteraciones psiquiátricas abordadas desde la Psiquiatría y la Clínica que conforman la “esfera” 1), para luego mostrar en qué forma conceptualiza la investigación neurobiológica la fenomenología clínica determinada en los manuales de diagnóstico para poder elaborar hipótesis y teorías sobre la posible etiología de la cada alteración en la “esfera” 2), y desarrollar modelos animales en la “esfera” 3) basados en esa fenomenología propuesta, y finalmente someter a estos modelos a *test* comportamentales y psicofísicos en la “esfera” 4) que intenten reproducir la parte o elementos de la sintomatología elegida por los investigadores.

Al igual que planteamos anteriormente para el estudio particular de trabajos de esquizofrenia, la cantidad de publicaciones de modelización animal de cada una de las alteraciones psiquiátricas estudiadas es enorme y variada, pero nuevamente en todos los casos indagados el esquema de trabajo se mantiene: se toma uno o varios síntomas clínicos aislados junto con datos experimentales, se elaboran las hipótesis para explicarlos, se elige el animal que oficiará de modelo, y se ponen a prueba las hipótesis relativas a los comportamientos estudiados. Por esto, entre la vasta cantidad de trabajos que siguen el mismo patrón que constituye la modelización animal de estas psicopatologías, hemos considerado para su análisis minucioso nuevamente trabajos académicos que hayan sido publicados muy recientemente en revistas científicas con referato y que entendemos de alto nivel académico en cada una de estas áreas de investigación.

Para estas otras psicopatologías que analizaremos, tal como ocurrió en el estudio de la esquizofrenia, la caracterización y definiciones presentes de los manuales DSM-5 y del ICD 10 Capítulo 5 son prácticamente equivalentes, con lo que para simplificar presentaremos en forma de tablas la definición textual del DSM-5 y veremos cuáles son las hipótesis planteadas, cuáles los endofenotipos o fenómenos elegidos para estudiarla, cuáles los modelos animales utilizados y finalmente qué tipo de *test*s comportamentales se les realizan en cada uno de los modelos presentados.

7.1 Estudio de la estructura de modelización animal para la depresión mayor

Tal como hemos venido haciendo hasta ahora, comenzaremos el análisis de la estructura de modelización animal de la depresión mayor por la definición diagnóstica presente en la última versión del Manual de Diagnóstico y Estadística en su versión 5 (DSM-5, 2013) que constituye, como hemos comentado repetidas veces, la “esfera” 1). Transcribimos literalmente en forma de cuadro (Tabla 4) los criterios diagnósticos de este manual para el trastorno de depresión mayor.

En esta definición vemos que, si bien uno de los requisitos para el diagnóstico de depresión mayor es la presencia de cinco o más síntomas de los listados en la Tabla 4 por un tiempo determinado, uno de ellos debe ser estado de ánimo deprimido o perdida de interés o placer.

Nuevamente, existe una cantidad enorme de trabajos y modelos que intentan entender y estudiar las bases anatomofisiológicas de esta psicopatología desde las distintas hipótesis planteadas. Nosotros hemos elegido para indagar la aplicabilidad de nuestra estructura un trabajo que se basa en la hipótesis de la relación posible entre el estrés crónico y la respuesta neuroendocrina que podría subyacer a algunas

Criterios de diagnóstico del DSM V para el trastorno de depresión mayor.

Código 296.99

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.

Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)

2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).

3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (Nota: En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.)

4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.

5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).

6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).

9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Nota: Los Criterios A–C constituyen un episodio de depresión mayor.

Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el Criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida (DSM–5, 2013).

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

Nota: Esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaníaco son inducidos por sustancias o se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica.

Tabla 4.- Definición y criterios diagnósticos para el trastorno de depresión mayor extraídos literalmente del Manual de Diagnóstico y Estadística 5 (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. DSM-5, 2013).

de las características de esta alteración. Luego del análisis de este trabajo comentaremos otros que plantean otras hipótesis y modelos.

7.1.1 Análisis de un modelo de estrés crónico para la depresión mayor

El trabajo que realizaron Zhang y colaboradores titulado "*Effects of hydrogen-rich water on depressive-like behavior in mice*." fue publicado en la revista *Scientific Reports* del grupo Nature en marzo del 2016, y plantea un modelo animal para el desorden de depresión mayor (MDD sus siglas en inglés). Según los autores, este es un desorden mental que afecta a más de 350 millones de personas en el mundo, y cuyos extensos estudios patofisiológicos han resultado en una serie de hipótesis sobre sus bases moleculares. Una de estas tesis, sobre la cual trabaja Zhang y su grupo y que constituyen la "esfera" 2) de nuestra estructura, está referida a la posible relación de las consecuencias del estrés crónico con ciertas manifestaciones de la depresión mayor. En este caso los autores plantean que una respuesta inflamatoria caracterizada por el aumento de la expresión de citoquinas pro inflamatorias como la interleukina-1 (IL-1), la interleukina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral-3 (TNF3) puede provocar comportamientos enfermizos y cambios neuroendocrinos y de neurotransmisión similares a los observados en pacientes con depresión mayor (Anisman y Merali, 2003; Dunn et a., 2005). A fin de corroborar dicha hipótesis, los autores plantean que el tratamiento con agua rica en hidrógeno (como antioxidante) previene los comportamientos similares al desorden de depresión mayor provocados por el estrés leve impredecible crónico (CUMS sus siglas en inglés). Este efecto se vería a través del aumento de los niveles de la Interleukina 1β (IL-1β) en el hipocampo y la corteza, y el exceso de las especies reactivas de oxigeno (ROS sus siglas en ingles) en el hipocampo y la corteza prefrontal (PFC). Como constituyente de la "esfera" 3) de nuestra estructura, los autores utilizan como modelo ratones BALB/c sometidos a CUMS (en este caso sacudida de cajas, inclinación de cajas a 45°, natación a 4 °C, estadía en horno a 45 °C, iluminación continua, privación de agua y comida, y retiro del *bedding*) a los que, como tratamiento, se les da o no de beber agua rica en hidrógeno y se observa si hay cambios en el comportamiento tipo depresivo y en los niveles de citoquinas antiinflamatorios. La puesta a prueba de estas hipótesis se realiza sometiendo a los ratones que ingirieron agua rica en hidrógeno y a los que no se les dio dicho tratamiento a los *test* de preferencia por la sacarosa (*sucrose preference test*) y tiempo de inmovilidad en el *test* de suspensión por la cola (*immobility time in the tail suspension test*) como comportamientos surrogantes del comportamiento tipo depresivo, conformando esto la "esfera" 4). Este esquema se resume en la Figura 15.

De los resultados obtenidos mediante dichos experimentos, los investigadores concluyen que el tratamiento con agua rica en hidrógeno revierte o previene los comportamientos de tipo depresivo causados por el estrés leve impredecible crónico al que fueron sometidos los animales.

A partir de los resultados comportamentales obtenidos mediante los estudios que consideraron un modelo de ratón para la depresión mayor,

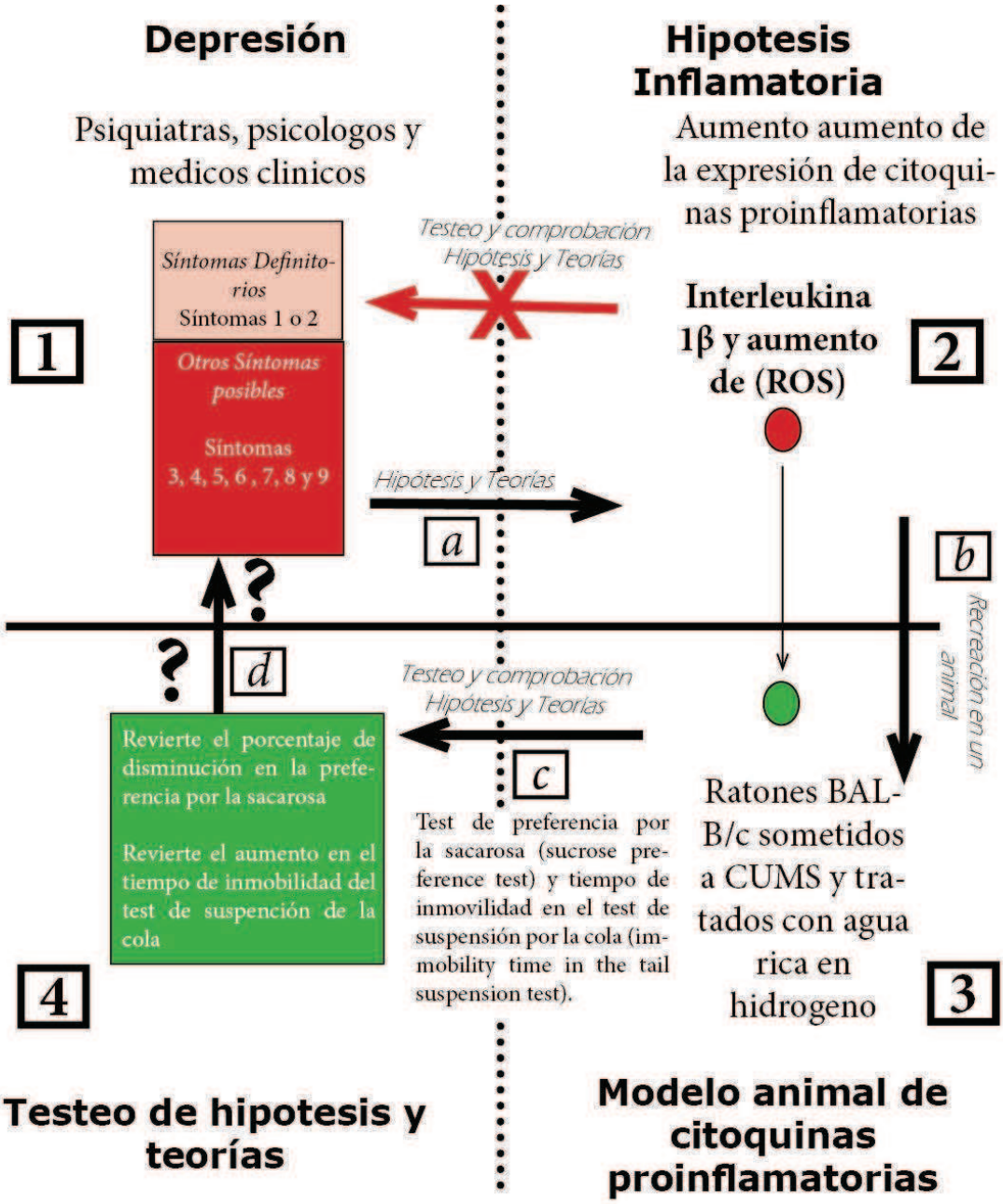

Figura 15.- Reemplazo en la estructura de modelización animal para la depresión mayor con el contenido semántico del trabajo sobre la hipótesis de las citoquitas proinflamatorias para la depresión mayor. Los síntomas de la "esfera" 1) son los listados en la Tabla 4 de la definición de la depresión mayor del DSM-5. En la "esfera" 2) se postula como hipótesis que el aumento de las citoquinas proinflamatorias puede ser uno de los motivos de la aparición de los síntomas de depresión mayor. En la "esfera" 3) se construye el modelo animal con ratones BALB/c sometidos a *CUMS* y tratados con agua rica en hidrógeno y se los testea en la "esfera" 4) para ver preferencia por la sacarosa y tiempo de inmovilidad en la prueba de la suspensión por la cola.

los autores especulan que el agua rica en hidrógeno podría interferir con la producción de especies reactivas de oxígeno en el sistema nervioso central (CNS). Los investigadores muestran también en su trabajo, que la producción de ROS en el hipocampo y en la corteza prefrontal del grupo estresado se elevaba significativamente luego de cuatro semanas de tratamiento, pero que la administración de agua rica en hidrogeno suprimiría dicha producción de ROS en esas regiones del cerebro. Como conclusión, los autores afirman que sus datos indican que la producción de ROS inducida por estrés en el CNS tiene un rol muy importante en la patofisiología de la depresión mayor, por lo cual la vía inflamatoria es un buen target en la elucidación de la patogénesis de esta psicopatología y por lo tanto el agua rica en hidrógeno, como un antioxidante, pude ser utilizada como un novedoso tratamiento preventivo para los pacientes futuros que presenten esta alteración psiquiátrica (Zhang *et al.*, 2016).

Como mencionamos al principio de este capítulo, hay una gran cantidad de trabajos que abordan la modelización animal de la depresión mayor, y si bien elegimos para aplicar nuestra estructura de análisis el anterior, también son importantes los trabajos clásicos de modelos animales de depresión de Paul Willner (1984; 1985; 1986 y 1991). Estos modelos, tal como la mayoría de los utilizados para el estudio de esta psicopatología, utilizan como organismo modelo a la rata o al ratón, aunque en julio del 2016 se publicó otro trabajo al respecto de esta hipótesis en la misma revista *Scientific Reports*. Sus autores, Dong Dong Qin y colaboradores, utilizan para su modelo macacos *Rhesus*, y en el trabajo sostienen que la secreción prolongada de cortisol sería uno de los mecanismos subyacentes de los comportamientos depresivos. Para verificar esta hipótesis testaron a los animales en distintas situaciones utilizando como parámetros de la sintomatología de la depresión la mayor o menor cantidad de tiempo que los simios pasaban en la postura de *Huddling*[27] (Qin *et al.*, 2016), lo cual según un trabajo anterior del mismo autor, sería un indicador de estrés y depresión (Qin *et al.*, 2015). Por otro lado, también han sido publicados recientemente trabajos en los cuales se aplican radiaciones transcraneales infrarrojas de bajo nivel que mejorarían los síntomas de depresión en ratas tratadas con reserpina como modelo de depresión (Mohammed, 2016) donde muestran que ciertas dosis de ese tratamiento infrarrojo hacen descender significativamente la inmovilidad de los animales con respecto a los controles en los *test* del nado forzado en el laberinto acuático (*water maze force swimming*

27 *Huddling* es en una postura de tipo fetal o encorvada con la cabeza por debajo de los hombros, acompañado de falta de respuesta e interés hacia los estímulos ambientales.

test), comportamiento que también se usa como indicador de estado de ánimo deprimido.

No hace falta decir que hay cientos de trabajos con otras especies de animales como modelos para probar otras hipótesis sobre la etiopatología de la depresión mayor, pero lo que parecieran tener tanto los presentados aquí como los estudiados durante la elaboración de esta tesis es que los comportamientos considerados como análogos de los síntomas de la alteración psiquiátrica suelen tener relación con la mayor o menos aceptación de una situación estresante, lo cual, a nuestro entender, presenta ciertos inconvenientes en cuanto a su relación con los criterios determinantes de la psicopatología en cuanto a la autopercepción del sujeto y la posibilidad de expresar tal percepción. Es decir, si bien es posible inferir de los comportamientos animales observados que el individuo tiene menor propensión a liberarse o a luchar o sobrevivir, estos fenómenos son bastante distintos a la percepción subjetiva de un paciente que relata una sensación de fracaso en la vida o el deseo de acabar con la vida o la sensación de derrota, inutilidad, desesperación, etc. que parecen caracterizar la expresión de esta psicopatología. De igual forma, que un ratón no parezca interesado en una solución de sacarosa pareciera ser distinto a la anhedonia general que puede mostrar un paciente que relata una sensación subjetiva de que nada le produce entusiasmo ni placer de ningún tipo.

7.2 Estudio de la estructura de modelización animal para anorexia nerviosa

Analicemos ahora una alteración psiquiátrica de alta prevalencia entre los jóvenes y que presenta una de las tasas de mortalidad más altas dentro de las alteraciones psiquiátricas: la anorexia nerviosa. Como venimos haciendo últimamente, comenzaremos por definir la psicopatología transcribiendo literalmente los criterios diagnósticos del DSM-5 (2013) en la Tabla 5 como punto de partida para la modelización y constituyente de la "esfera" 1).

Tal como podemos ver en la definición de la Tabla 5, los criterios B y C refieren a una percepción subjetiva del individuo que pareciera estar distorsionada, por la cual el paciente que presenta dicha psicopatología restringe su ingesta o se atraca con comida para después eliminarla mediante vómitos, diuréticos, enemas, etc. Quedaría claro de esta concepción que, si bien el fenómeno observado es la disminución significativa y riesgosa del peso corporal normal, los motivos de la restricción alimentaria que la provoca parecerían ser de índole de una

Criterios de diagnóstico del DSM-5 (2013) para el trastorno de evitación/ restricción de la ingestión de alimentos de tipo ANOREXIA NERVIOSA

Código 307.59

A. Restricción de la ingesta energética en relación con las necesidades, que conduce a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, el sexo, el curso del desarrollo y la salud física. Peso significativamente bajo se define como un peso que es inferior al mínimo normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado.

B. Miedo intenso a ganar peso o a engordar, o comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo.

C. Alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad del peso corporal bajo actual.

Nota de codificación: El código CIE-9-MC para la anorexia nerviosa es 307.1, que se asigna con independencia del subtipo. El código CIE-10-MC depende del subtipo (véase a continuación).

Especificar si:

(F50.01) Tipo restrictivo: Durante los últimos tres meses, el individuo no ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas). Este subtipo describe presentaciones en la que la pérdida de peso es debida sobre todo a la dieta, el ayuno y/o el ejercicio excesivo.

(F50.02) Tipo con atracones/purgas: Durante los últimos tres meses, el individuo ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas).

Tabla 5.- Definición y criterios diagnósticos para el para el trastorno de evitación/restricción de la ingestión de alimentos de tipo anorexia nerviosa extraídos literalmente del Manual de Diagnóstico y Estadística 5 (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* DSM-5, 2013).

autopercepción distorsionada. Veamos una modelización animal de esta alteración psiquiátrica que utiliza como referencia un fenómeno bio-comportamental observado en roedores llamado anorexia basada en la actividad (*Activity-based anorexia*, ABA sus siglas en inglés) por el cual cuando los animales pueden ejercitarse libremente en una rueda de carreras (*running wheel* en inglés) con el acceso al alimento restringido, se volverían hiperactivos y correrían más que los animales con acceso libre a la comida (Hall y Hanford, 1954; Adan *et al.*, 2010).

7.2.1 Un modelo de anorexia basado en la "*activity-based anorexia* (ABA)"

Para los autores de este trabajo publicado en la revista *Translational Psychiatry* del grupo Nature en agosto de 2015 bajo el título "*Dopamine D2/3 receptor antagonism reduces activity-based anorexia.*", la *anorexia nervosa* (AN) es un desorden alimentario caracterizado por una severa hipofagia y su consiguiente pérdida de peso, y un miedo irracional a recuperarlo. En este trabajo de Stephanie Klenotich y su grupo se basan en la observación

de que los roedores, al ser expuestos a ejercicio libre y restricción alimentaria, desarrollan cierta hiperactividad (corren más en la rueda que los roedores con acceso libre al alimento) y pueden llegar a morir de inanición. Este es el fenómeno observado en roedores que describimos en el párrafo anterior con el nombre de ABA (*Activity-based anorexia*), y que los neurocientíficos relacionarían con la anorexia nerviosa en humanos formando parte de la "esfera" 2). En su trabajo, los investigadores intentan descifrar qué compuesto farmacológico componente del antipsicótico atípico olanzapina es el responsable de disminuir la pérdida de peso, la hipofagia y el aumento de la sobrevida de ratones con ABA.

En las investigaciones correspondientes a la "esfera" 3) los investigadores utilizan ratones hembra BALB/c de ocho semanas a las que aplican el protocolo de ABA con restricción alimentaria y tomar para la "esfera" 4) los datos del peso, actividad física en la rueda, supervivencia y otros fenómenos observables en función de la droga administrada que se quería estudiar (esquema simplificado de la Figura 16). A partir de estos datos, los investigadores llegan a la conclusión de que los antagonistas de los receptores para dopamina D2 y D3 incrementan marcadamente la sobrevida, el peso corporal y la alimentación durante el ABA, por lo cual este descubrimiento proveería de un tratamiento efectivo para la anorexia nerviosa. Yendo incluso un poco "más allá", los autores aseguran que el antagonista del receptor D3 sólo también reduce los fenómenos observados en el ABA y puede ser una aproximación novedosa al tratamiento de la anorexia nerviosa con el agregado de reducir el riesgo de producir síndrome extrapiramidal (*extrapyramidal symptoms,* EPS sus siglas en inglés) que sí parecerían provocar los antagonistas de los receptores D2 estriatales que contienen algunos antipsicóticos (Klenotich *et al.*, 2015).

Trabajando bajo esta misma hipótesis sobre la relación entre la ocurrencia y la fenomenología observada durante el ABA en roedores y los síntomas de la anorexia nerviosa humana, otros trabajos intentan entender cuáles son las bases neurobiológicas del ABA para comprender así la etiología de lo que sería su correlato en humanos. Así Tara Gunkali Chowdhury y colaboradores usan el modelo la anorexia basada en la actividad (ABA) para estudiar las bases anatomofisiológicas de la anorexia nerviosa (Chowdhury, 2015), o el trabajo de Romain Legrand y su equipo que se proponen ver si el tratamiento con ghrelina[28] previene directamente el desarrollo de ABA en ratones (Legrand *et al.*, 2016).

Una visión distinta de este fenómeno lo tienen los trabajos en los que se plantea que una variante genética del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF sus siglas en inglés

28 La ghrelina es una hormona que "despierta" el hambre y sería candidata como tratamiento farmacológico de la anorexia nerviosa.

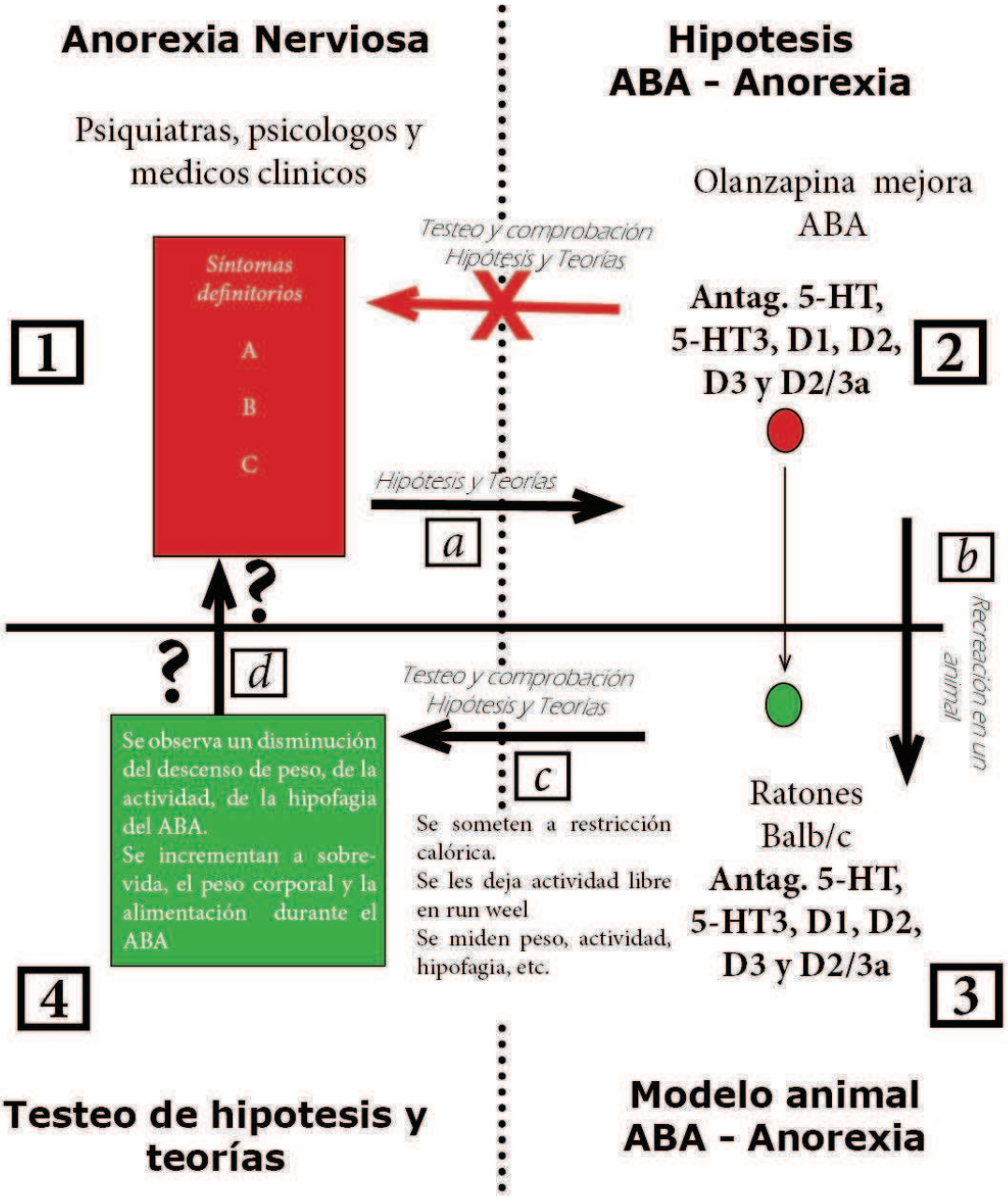

Figura 16.- Reemplazo en la estructura de modelización animal para la anorexia nerviosa con el contenido semántico del trabajo sobre la hipótesis de los antagonistas D2 y D3 como aliviadores de la fenomenología del ABA y por lo tanto de la anorexia nerviosa. Los síntomas A, B y C de la "esfera" 1) son los listados en la Tabla 5 de la definición de la anorexia nerviosa del DSM-5 (2013). En la "esfera" 2) se postula como hipótesis de que la olazapina y los antagonistas serotoninérgicos y dompaminérgicos mejoran el ABA. En la "esfera" 3) se construye el modelo animal con ratones BALB/c tratados con Antagonistas para receptores de serotonina y dopamina, y se los testea en la "esfera" 4) para ver sometiéndolos a restricción calórica y libre actividad siguen mostrando la fenomenología del ABA.

estaría asociada con el incremento de las probabilidades de desarrollar AN o aumentaría su severidad). En este incremento de las posibilidades de desarrollar AN pareciera ser que el polimorfismo BDNFVal66Met, tendría un rol en los comportamientos de ansiedad y alimentación (Madra y Zeltser, 2016). También están los trabajos que plantean que la restricción calórica aguda generaría una interacción entre los factores psicológicos y

genéticos que promovería los comportamientos anoréxicos (Schwartz y Zeltser, 2013).

Nuevamente asistimos a lo que parece ser un desacuerdo entre la clínica y la investigación acerca del concepto y definición de la anorexia nerviosa. Sea cual sea la hipótesis sobre la que se trabaje, los manuales clínicos de referencia hacen hincapié en la percepción que el individuo tiene de su situación física y su figura, y a esto se lo relaciona con desarreglos en la ingesta. Los investigadores por su parte, plantean directamente que la elucidación de las bases neurobiológicas del ABA (un fenómeno inexistente para el diagnóstico clínico de la anorexia) o de la reducción en la ingesta, explicarán por si mismos o arrojaran luz sobre la alteración psiquiátrica observada en los seres humanos y definida como anorexia nerviosa.

7.3 Estudio de la estructura de modelización animal para el trastorno del espectro del autismo

En este tercer caso analizado, realizaremos el mismo tipo de análisis de la estructura de modelización animal que venimos haciendo, esta vez aplicado al trastorno del espectro del autismo. Al igual que hicimos en los casos anteriores, en función de la estructura planteada, comenzaremos con la transcripción literal de los criterios de diagnóstico del DSM-5 (2013) para esta psicopatología que se muestra en las Tablas 6 y 7 para constituir la "esfera" 1).

7.3.1 Modelo de autismo genético basado en la comunicación social de ratones.

En el trabajo realizado por Takuya Takahashi del *Albert Einstein College of Medicine* y colegas, publicado en octubre de 2015 en la revista *Molecular Psychiatry* del grupo Nature bajo el título de "*Structure and function of neonatal social communication in a genetic mouse model of autism*", el trastorno del espectro del autismo TEA (ASD sus siglas en inglés) se caracteriza por un déficit en la comunicación e interacción social reciproca así como por déficit en la flexibilidad cognitiva, y su diagnóstico clínico en niños menores a los dos años ha probado ser muy eficaz para su tratamiento precoz (Green *et al.*, 2015). Esta hipótesis plantea que durante la infancia temprana, los comportamientos como la perdida de contacto visual, las vocalizaciones y comportamientos atípicos son una buena prognosis anticipada de la posible aparición de TEA (Ozonoff *et al.*, 2010). Algunas de las hipótesis sobre su etiología suponen factores genéticos y ambientales que aumentarían el riesgo de desarrollar esta alteración psiquiátrica.

En el trabajo analizado, y formando parte de la "esfera" 2), los investigadores se apoyan en esta hipótesis para

Criterios de diagnóstico del DSM-5 (2013) para el Trastorno del espectro del autismo.

Código 299.00

A. Deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos, manifestado por lo siguiente, actualmete o por los antecedentes (los ejemplos son ilustrativos pero no exhaustivos):

1. Las deficiencias en la reciprocidad socioemocional, varían, por ejemplo, desde un acercamiento social anormal y fracaso de la conversación normal en ambos sentidos pasando por la disminución en intereses, emociones o afectos compartidos hasta el fracaso en iniciar o responder a interacciones sociales.

2. Las deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social, varían, por ejemplo, desde una comunicación verbal y no verbal poco integrada pasando por anomalías del contacto visual y del lenguaje corporal o deficiencias de la comprensión y el uso de gestos, hasta una falta total de expresión facial y de comunicación no verbal.

3. Las deficiencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones, varían, por ejemplo, desde dificultades para ajustar el comportamiento en diversos contextos sociales pasando por dificultades para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos, hasta la ausencia de interés por otras personas.

B. Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades, que se manifiestan en dos o más de los siguientes puntos, actualmente o por los antecedentes (los ejemplos son ilustrativos pero no exhaustivos):

1. Movimientos, utilización de objetos o habla estereotipados o repetitivos (p. ej., estereotipias motoras simples, alineación de los juguetes o cambio de lugar de los objetos, ecolalia, frases idiosincrásicas).

2. Insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad de rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal (p. ej., gran angustia frente a cambios pequeños, dificultades con las transiciones, patrones de pensamiento rígidos, rituales de saludo, necesidad de tomar el mismo camino o de comer los mismos alimentos cada día).

3. Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés (p. ej., fuerte apego o preocupación por objetos inusuales, intereses excesivamente circunscritos o perseverantes).

4. Hiper- o hiporeactividad a los estimulos sensoriales o interés inhabitual por aspectos sensoriales del entorno (p. ej., indiferencia aparente al dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicos, olfateo o palpación excesiva de objetos, fascinación visual por las luces o el movimiento).

Continúa en el cuadro de texto siguiente...

Tabla 6. Primera parte de la definición y criterios diagnósticos para el trastorno del espectro del autismo extraídos literalmente del Manual de Diagnóstico y Estadística 5 edición (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. DSM-5, 2013).

Criterios de diagnóstico del DSM-5 (2013) para el Trastorno del espectro del autismo.

Código 299.00

...continuación del cuadro de texto anterior.

C. Los síntomas han de estar presentes en las primeras fases del período de desarrollo (pero pueden no manifestarse totalmente hasta que la demanda social supera las capacidades limitadas, o pueden estar enmascarados por estrategias aprendidas en fases posteriores de la vida).

D. Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual.

E. Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o por el retraso global del desarrollo. La discapacidad intelectual y el trastorno del espectro del autismo con frecuencia coinciden; para hacer diagnósticos de comorbilidades de un trastorno del espectro del autismo y discapacidad intelectual, la comunicación social ha de estar por debajo de lo previsto para el nivel general de desarrollo.

Nota: A los pacientes con un diagnóstico bien establecido según el DSM-IV de trastorno autista, enfermedad de Asperger o trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otro modo, se les aplicará el diagnóstico de trastorno del espectro del autismo. Los pacientes con deficiencias notables de la comunicación social, pero cuyos síntomas no cumplen los criterios de trastorno del espectro del autismo,deben ser evaluados para diagnosticar el trastorno de la comunicación social (pragmática).

Tabla 7. Segunda parte de la definición y criterios diagnósticos para el trastorno del espectro del autismo extraídos literalmente del Manual de Diagnóstico y Estadística 5 edición (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* DSM-5, 2013).

demostrar que los fenotipos neonatales atípicos de vocalización provocados genéticamente generarían una retroalimentación negativa en la comunicación social madre-cría. Esta vocalización atípica en la cría su vez provoca la disminución de los cuidados parentales provocados por esta mala comunicación madre-cría, lo que produciría un ambiente neonatal negativo y desfavorable que podría ser a su vez el disparador de comportamientos similares a los observados en el trastorno del espectro del autismo (TEA). Para ello, los autores utilizan como modelo animal para la "esfera" 3) ratones genéticamente modificados que presentan el fenotipo heterocigota para el gen Tbx1 (un gen codificado por la una variante rara en el número de copias -CNV sus siglas en inglés- en 22q11.2). Para poner a prueba dicha hipótesis, los investigadores comparan las secuencias de las vocalizaciones ultrasónicas de llamado parental de estos modelos de ratón y de los ratones salvajes (*wild-type*) cuando son separados de la madre, y la respuesta materna de cuidado a esos llamados.

Todos estos factores se incluyen en la estructura desarrollada que resume en la Figura 17. Como constituyente de la "esfera" 4), los investigadores informan que mientras la secuencia de llamado de los ratones *wild-type* es compleja y diversa, la de los ratones heterocigotos Tbx1 es invariable, repetitiva y menos compleja, lo que la convierte en inefectiva para atraer la atención y los cuidados de la madre.

Para Takahashi y su grupo, los resultados de sus experimentos demuestran que los genes asociados a mayor riesgo

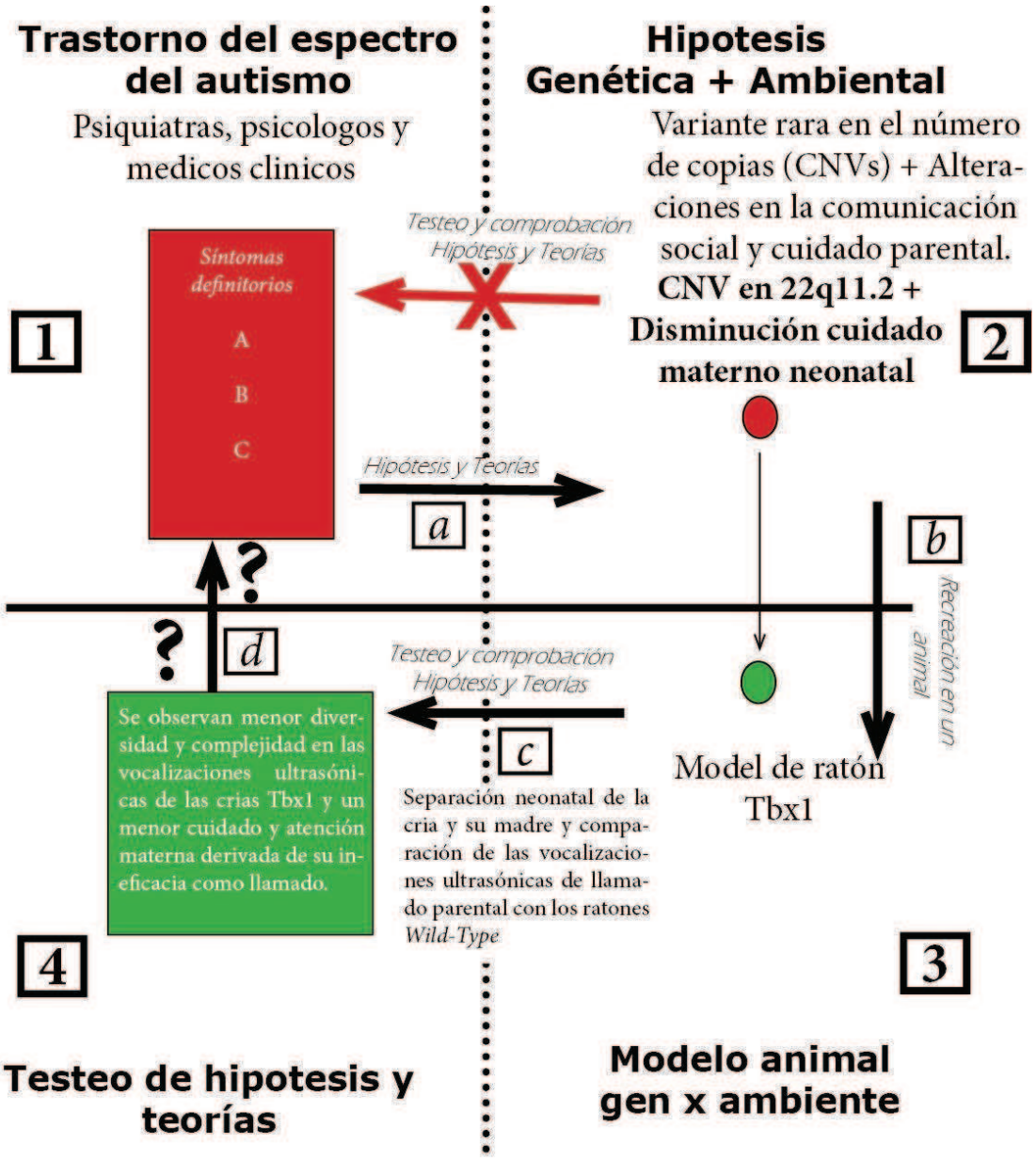

Figura 17.- Reemplazo en la estructura de modelización animal para trastorno del espectro autista con el contenido semántico del trabajo sobre la hipótesis de la relación entre los genes y el ambiente a partir de la variación genética Tbx1 en relación con el cuidado materno. Los síntomas de la "esfera" 1) son los listados en las Tablas 6 y 7 de la definición del trastorno del espectro autista del DSM-5 (2013). En la "esfera" 2) se postula como hipótesis la relación entre una variación genética, el gen Tbx1 afecta los cuidados maternos y esto a su vez produce efectos de aislamiento social y síntomas tipo autismo. En la "esfera" 3) se construye el modelo animal con ratones con el gen Tbx1, y se los testea en la "esfera" 4) separándolos de su madre y viendo su posterior comportamiento social.

de desarrollar el trastorno del espectro del autismo alteran la secuencia del llamado neonatal hacia la madre, lo que acarrea que las crías con este fenotipo no tengan una comunicación social correcta y reciban menos cuidados maternos de los necesarios, un factor ambiental negativo. A partir de las observaciones resultantes de los experimentos, los autores plantean que una mayor atención a las vocalizaciones de los bebés con un incipiente trastorno del espectro autista podría permitir una intervención terapéutica anticipada y eficaz, y que esta interpretación es coherente con la observación clínica de que el seguimiento individualizado de los padres es altamente efectivo en el mejoramiento de la comunicación social, el comportamiento adaptativo y el nivel de desarrollo de niños con TEA. Más aún, los autores aseguran que la respuesta maternal diferencial a vocalizaciones atípicas de bebes con incipiente TEA puede ser la razón del aumento en la severidad o atenuación de los síntomas de bebes con riego de desarrollar TEA (Takahashi *et al.* 2016).

Otros trabajos que utilizan modelos animales también hacen hincapié en los posibles orígenes genético-ambientales de este trastorno (Huang *et al.*, 2016), o en la desregulación del sistema GABAérgico (Olexová *et al.*, 2016), o incluso estudiando como estímulos específicos (la música por ejemplo) tienen efecto en la memoria a corto plazo vía proliferación celular del hipocampo. Estos orígenes posibles también sostendrían la hipótesis del neurodesarrollo afectado (Lee *et al.*, 2016), pero elegimos el de Takahashi y colaboradores porque en él se utilizan animales genéticamente modificados a diferencia del modelo más ampliamente utilizado en la investigación neurocientífica del TEA que son ratones a los que le hacen un tratamiento con ácido valpróico. El tratamiento con ácido valpróico en ratones intenta reproducir algunas de las características estructurales y comportamentales (neurodesarrollo anormal o comportamientos estereotipados por ejemplo) que se observarían en los pacientes con esta psicopatología (Mabunga *et al.*, 2015), pero dada la complejidad de las vías de acción postuladas para este fármaco, los mecanismos involucrados en el resultado fenomenológico resultan, al menos, controversiales.

7.4 Estudio de la aplicación de nuestra estructura de análisis al trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD)

Finalizaremos el presente capítulo con el análisis de una alteración psiquiátrica cuya caracterización es mucho más reciente que las anteriores, a los fines de comprobar si nuestra estructura de análisis se aplica también a la modelización animal de un trastorno tan actual y difuso. Se trata

del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, TDAH (sus siglas en inglés ADHD se usan muy ampliamente para referirse a este síndrome), y que sería un trastorno del comportamiento caracterizado por una alta distracción y periodos de atención breve, inquietud motora, inestabilidad emocional y conductas impulsivas que se diagnostica con mayor frecuencia en los niños que en los adultos. Como hemos hecho hasta ahora, para otorgarle contenido semántico a la "esfera" 1), comenzaremos por la definición literal de los criterios determinados en el DSM- 5 (2013) para el diagnóstico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, los cuales volcaremos en las Tablas 8, 9 y 10. El trabajo elegido, de entre los trabajos disponibles, es un modelo del ADHD en *Drosophila melanogaster*, y fue elegido para tratar de comprender como hacen los investigadores para modelar una alteración psiquiátrica tan compleja y delicada con un organismo tan simple.

7.4.1 Análisis de un modelo de ADHD en *Drosophila* basado en la hiperactividad locomotora.

Si bien la definición y la caracterización clínica en relación a las alteraciones psiquiátricas analizadas en este trabajo son bastante recientes, se han realizado una gran cantidad de estudios que buscan reconocer las bases anatomofisiológicas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD). Muchos de estos trabajos buscan de los orígenes genéticos de su altísima heredabilidad (76%) (Faraone *et al.*, 2005), y en ellos se ha observado que muchos genes parecieran estar involucrados en la regulación de la homeostásis de la dopamina que afectaría a estos pacientes.

En este trabajo publicado en el año 2016 en la revista *Molecular Psychiatry del grupo Nature*, con el título "*ADHD-associated dopamine transporter, latrophilin and neurofibromin share a dopamine-related locomotor signature in Drosophila*", Monique van der Voet y colaboradores definen a esta alteración psiquiátrica como un trastorno que se caracteriza por una sostenida hiperactividad e impulsividad inapropiadas para la edad del paciente, o por problemas en la capacidad de prestar atención a los estímulos. Asimismo, junto a lo anterior conformando la "esfera" 2), apoyan la idea de que las posibles bases genéticas subyacentes comprenden una compleja multitud de variantes genéticas comunes de moderado efecto individual. En su trabajo los investigadores operan bajo la hipótesis genética de la desregulación de la homeostásis dopaminérgica y recuerdan la comorbidez de esta psicopatología con varios síndromes genéticos distintos. Uno de estos desórdenes comórbidos con el ADHD sería la neurofibromatósis causada por la pérdida de la función del gen de la neurofibromina (NF1), y al parecer los niños que presentan este déficit genéti-

Criterios de diagnóstico del DSM-5 (2013) para el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Código 314.00/ 01

A. Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo, que se caracteriza por (1) y/o (2):

1. Inatención: Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales:

Nota: Los síntomas no son sólo una manifestación del comportamiento de oposición, desafío, hostilidad o fracaso en la comprensión de tareas o instrucciones. Para adolescentes mayores y adultos (17 y más años de edad), se requiere unmínimo de cinco síntomas.

a. Con frecuencia falla en prestar la debida atención a detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades (p. ej., se pasan por alto o se pierden detalles, el trabajo no se lleva a cabo con precisión).

b. Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas (p. ej., tiene dificultad para mantener la atención en clases, conversaciones o la lectura prolongada).

c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente (p. ej., parece tener la mente en otras cosas, incluso en ausencia de cualquier distracción aparente).

d. Con frecuencia no sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales (p. ej., inicia tareas pero se distrae rápidamente y se evade con facilidad).

e. Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades (p. ej., dificultad para gestionar tareas secuenciales; dificultad para poner los materiales y pertenencias en orden; descuido y desorganización en el trabajo; mala gestión del tiempo; no cumple los plazos).

f. Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (p. ej., tareas escolares o quehaceres domésticos; en adolescentes mayores y adultos, preparación de informes, completar formularios, revisar artículos largos).

g. Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades (p. ej., materiales escolares, lápices, libros, instrumentos, billetero, llaves, papeles del trabajo, gafas, móvil).

h. Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos (para adolescentes mayores y adultos, puede incluir pensamientos no relacionados).

i. Con frecuencia olvida las actividades cotidianas (p. ej., hacer las tareas, hacer las diligencias; en adolescentes mayores y adultos, devolver las llamadas, pagar las facturas, acudir a las citas).

Continúa en el cuadro de texto siguiente...

Tabla 8. Primera parte de la definición y criterios diagnósticos para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad extraídos literalmente del Manual de Diagnóstico y Estadística 5 (Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-5, 2013).

Criterios de diagnóstico del DSM-5 (2013) para el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Código 314.00/ 01

...continuación del cuadro de texto anterior.

2. Hiperactividad e impulsividad: Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente a las actividades sociales y académicas/laborales:

Nota: Los síntomas no son sólo una manifestación del comportamiento de oposición, desafío, hostilidad o fracaso para comprender tareas o instrucciones. Para adolescentes maTrastorno por déficit de atención con hiperactividad 35 yores y adultos (a partir de 17 años de edad), se requiere un mínimo de cinco síntomas.

a. Con frecuencia juguetea con o golpea las manos o los pies o se retuerce en el asiento.

b. Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado (p. ej., se levanta en la clase, en la oficina o en otro lugar de trabajo, o en otras situaciones que requieren mantenerse en su lugar).

c. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado. (Nota: En adolescentes o adultos, puede limitarse a estar inquieto.)

d. Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas.

e. Con frecuencia está "ocupado," actuando como si "lo impulsara un motor" (p. ej., es incapaz de estar o se siente incómodo estando quieto durante un tiempo prolongado, como en restaurantes, reuniones; los otros pueden pensar que está intranquilo o que le resulta difícil seguirlos).

f. Con frecuencia habla excesivamente.

g. Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta (p. ej., termina las frases de otros; no respeta el turno de conversación).

h. Con frecuencia le es difícil esperar su turno (p. ej., mientras espera en una cola).

i. Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros (p. ej., se mete en las conversaciones, juegos o actividades; puede empezar a utilizar las cosas de otras personas sin esperar o recibir permiso; en adolescentes y adultos, puede inmiscuirse o adelantarse a lo que hacen otros).

...continúa en el cuadro de texto siguiente...

Tabla 9. Segunda parte de la definición y criterios diagnósticos para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad extraídos literalmente del Manual de Diagnóstico y Estadística 5 (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* DSM-5, 2013).

Criterios de diagnóstico del DSM-5 (2013) para el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Código 314.00/ 01

...continuación del cuadro de texto anterior.

B. Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos estaban presentes antes de los 12 años.

C. Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos están presentes en dos o más contextos (p. ej., en casa, en la escuela o en el trabajo; con los amigos o parientes; en otras actividades).

D. Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral, o reducen la calidad de los mismos.

E. Los síntomas no se producen exclusivamente durante el cursode la esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias).

Tabla 10. Última parte de la definición y criterios diagnósticos para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad del Manual de Diagnóstico y Estadística 5 (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* DSM-5, 2013).

co también son hiperactivos y tienen problemas de atención e impulsividad. En relación con esta hipótesis los autores estudian en particular el fenotipo locomotor de *Drosophila melanogaster*, el cual estaría relacionado con la dopamina por el bloqueo pan-neuronal de los genes ortólogos asociados al ADHD transportadores de dopamina (DAT1) y latrofilina (LPHN3), y al gen de la neurofibromina (NF1), del que acabamos de hablar. Para probar si estos genes están relacionados con la hiperlocomoción y el sueño, para la "esfera" 3) los investigadores utilizan un modelo de *Drosophila melanogaster* mutantes para la sobre-expresión o ausencia de expresión de los genes de interés, y en la "esfera" 4) testean su relación con los fenotipos del ADHD midiendo la actividad locomotora y el tiempo de sueño. Todo este recorrido se resume en la Figura 18. De los resultados comportamentales de los *tests* a los que sometieron al modelo (ver van der Voet *et al.*, 2016), concluyen que la falta de expresión de DAT1 o latrophilin incrementan la hiperactividad en la oscuridad, la hiperactividad de noche y los defectos en el sueño que, según ellos, son fenómenos representativos de los endofenotipos relevantes para el ADHD en *Drosophila*.

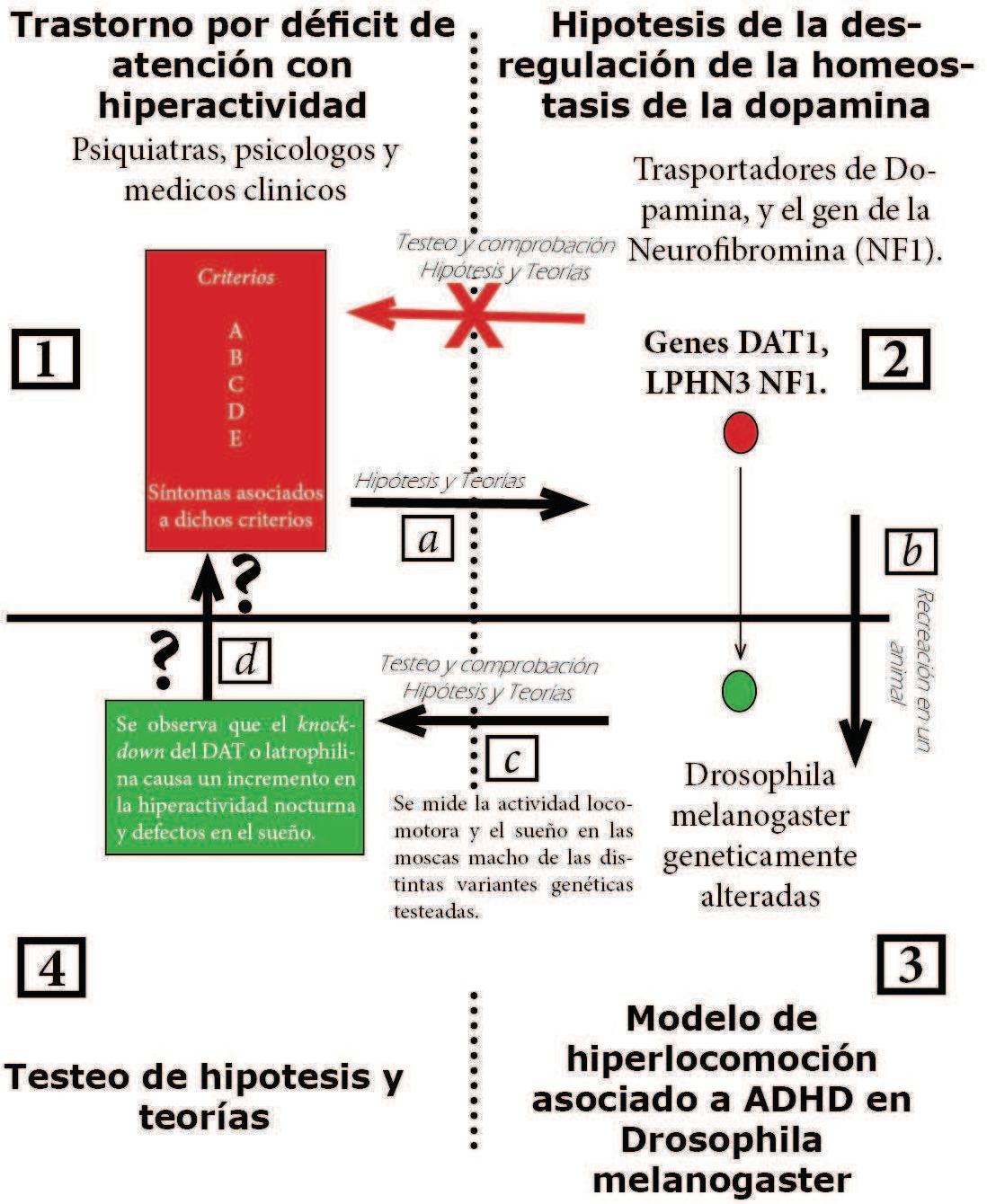

Figura 18.- Reemplazo en la estructura de modelización animal para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad con el contenido semántico del trabajo sobre la relación de los transportadores de dopamina y el ADHD en los comportamientos locomotores de *Drosophila melanogaster*. Los síntomas de la "esfera" 1) son los listados en las Tablas 8, 9 y 10 de la definición del trastorno por déficit de atención con hiperactividad del DSM-5 (2013). En la "esfera" 2) se postula como hipótesis la desregulación de la homeostásis de dopamina y su relación la hiperlocomoción debida a determinados genes. En la "esfera" 3) se construye el modelo animal Drosophila melanogaster genéticamente modificadas en esos genes y en la "esfera" 4) se mide su actividad locomotora y los tiempos de actividad nocturna y sueño.

A partir de lo señalado, los investigadores de este trabajo aseguran que la consideración de *Drosophila* como modelo para el estudio de la hiperactividad asociada al ADHD muestra cómo la manipulación de tres genes asociados a este fenómeno dejan al descubierto un fenotipo específico, reconocible y relacionado al ADHD que es indicativo de la desregulación de las señales del

circuito dopaminérgico. Los autores argumentan asimismo que el modelo de ADHD de *Drosophila* es de rápido desarrollo y versátil, de bajo costo y un candidato novedoso para los estudios a gran escala de la genética en humanos, que permite la disección de los mecanismos que conectan la enfermedad con la genética, y que sus sensibilidad a las drogas convierten a este modelo en una herramienta que permite la identificación de nuevos tratamientos (van der Voet *et al.*, 2016)

7.4.2 Otros modelos de ADHD analizados que utilizan otros animales.

Si bien, tal como dijimos al comienzo del presente capítulo, elegimos el trabajo de van der Voet y colaboradores por el organismo utilizado para generar el modelo (*Drosophila*), existen muchos otros modelos desarrollados en ratas, ratones e incluso en pez cebra (*zebrafish*) que abordan otras hipótesis sobre las bases anatomofisiológicas del ADHD. El modelo más ampliamente utilizado para el estudio de esta alteración es el de la rata espontáneamente hipertensiva (*spontaneously hypertensive rats*, SHRs, sus siglas en inglés), de uso muy común para el estudio de la asociación entre el síndrome del ADHD y el abuso de sustancias como resultado de la desregulación de vías de neurotransmisores. En la literatura abocada a este modelo encontramos trabajos tan diversos como el que estudia los efectos sobre el desarrollo causados por el estrés producido por la separación maternal en distintas especies de rata (Womersley *et al.*, 2016), y su relación con la preferencia por la metanfetaminas, o que estudia el efecto sobre el comportamiento de estos animales SHRs a la administración aguda y crónica de nicotina (Watterson *et al.*, 2016).

Otras aproximaciones, por su parte, investigan si la estimulación magnética transcraneal repetitiva de alta frecuencia (*repetitive transcranial magnetic stimulation,* rTMS, sus siglas en inglés), modifica los síntomas comportamentales de estos animales SHRs así como sus niveles de dopamina, noradrenalina, serotonina, y el factor neurotrófico derivado del cerebro (Kim *et al.*, 2016) que vimos antes relacionado con modelización de la anorexia nerviosa (AN) en el trabajo de Schwartz y Zeltser (2013).

Un último modelo animal novedoso que nos interesa nombrar es el que utiliza la especie *Octodon degus* o ardilla chilena, un roedor pequeño muy poco utilizada en modelos. Sobre este modelo se testea nuevamente de la hipótesis recién comentada sobre la contribución a etiología de esta alteración psiquiátrica del estrés de la primera infancia (*early life stress*, ELS, sus siglas en inglés) como potenciador los factores de predisposición genética relacionada con las funciones dopaminérgicas (Bock *et al.*, 2016).

Todos estos trabajos analizados a partir de nuestra estructura son ejemplos de construcción y utilización de modelos animales para el estudio de las bases anatomofisiológicas de las al-

teraciones psiquiátricas y queda claro que existen muchos otros modelos que intentan comprobar otras hipótesis distintas sobre las diversas etiopatologías. Lo que nos interesa mostrar hasta aquí es que, luego del recorrido que lleva desde la definición de la patología en la "esfera" 1), la reinterpretación de los fenómenos clínicos y el planteo de hipótesis en la "esfera" 2), y el diseño y construcción de los modelos animales en la "esfera" 3) nos encontramos en la "esfera" 4 con una serie de comportamientos y variables asociados a la psicopatología que parecen distar mucho de las características definitorias de las distintas alteraciones estudiadas.

7.5 Resumen del análisis de las relaciones *d)* en estos trabajos relevados

Revisemos ahora los resultados de estos trabajos y analicemos cuales son las relaciones planteadas entre los modelos animales utilizados y la definición clínica de dichas alteraciones. Comencemos por la alteración psiquiátrica que ha sido objeto del análisis principal en la presente Tesis, la esquizofrenia, y recuperemos los resultados generales de los estudios realizados para los modelos que se han plantean para estudiarla.

En el primer trabajo que abordamos, Sun y su equipo (2016) plantean que la inhibición de la hiperlocomoción mostrada por el Modelo Y-QA31 de ratón tiene algún grado de equivalencia o representatividad con los síntomas positivos de la esquizofrenia tales como delirios, alucinaciones o discurso desorganizado que se plantean como criterios diagnósticos de la psicopatología en los manuales de referencia. De igual forma, los autores asumen cierta equivalencia entre la disrupción del PPI, la respuesta de evitación o el déficit en el reconocimiento de nuevos objetos (NOR) con los síntomas cognitivos de la esquizofrenia (Figura 19 y Tablas 1 y 2), y en base a esto sostienen que la Y-QA31 es candidata como nueva droga antipsicótica.

En el caso del trabajo de Giovanoli y su equipo (2016), los autores argumentan nuevamente que la disminución de la hiperactividad y de la sensibilidad a drogas psicotomiméticas observadas en su modelo de ratón de dos pasos es también una contrapartida de los síntomas positivos de la esquizofrenia (Tablas 1 y 2), y asimismo que la misma atenuación del PPI y el bloqueo de la activación de células de la microglía (Figura 20) se presentan como síntomas surrogantes a los síntomas cognitivos. Bajo estas asunciones los autores afirman que sus descubrimientos proveen nueva evidencia en la que el antibiótico de tetraciclina MINO tiene efectos preventivos contra las anormalidades del comportamiento adulto que resultan relevante para la esquizofrenia y otras alteraciones relacionadas, y que sus ensayos preclínicos animan a explorar el uso de tratamientos preventivos transientes

con MINO para alteraciones mentales como la esquizofrenia.

En otro de los trabajos analizados que abordan esta alteración psiquiátrica, Seibt y su equipo (2011) parecen asumir que la disminución del tiempo que pasan los peces con sus conspecíficos tiene algún tipo de homología o relación con los síntomas negativos de la esquizofrenia, así como que la "amnesia" o deterioro de la memoria a largo plazo en una tarea evitatoria en estos animales tendría algún tipo de equivalencia con los síntomas negativos de la psicopatología en cuestión (Figura 21). Basándose en las relaciones establecidas entre el modelo correspondiente y los síntomas clínicos de la esquizofrenia, los investigadores dan un paso más al afirmar que modelar los déficit cognitivos en el pez cebra (*zebrafish*) proporciona un marcado beneficio para los esfuerzos en el desarrollo de nuevos tratamientos para los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia (Tablas 1 y 2), y para hacer esta afirmación aseguran que estos resultados apoyan la utilización de este modelo

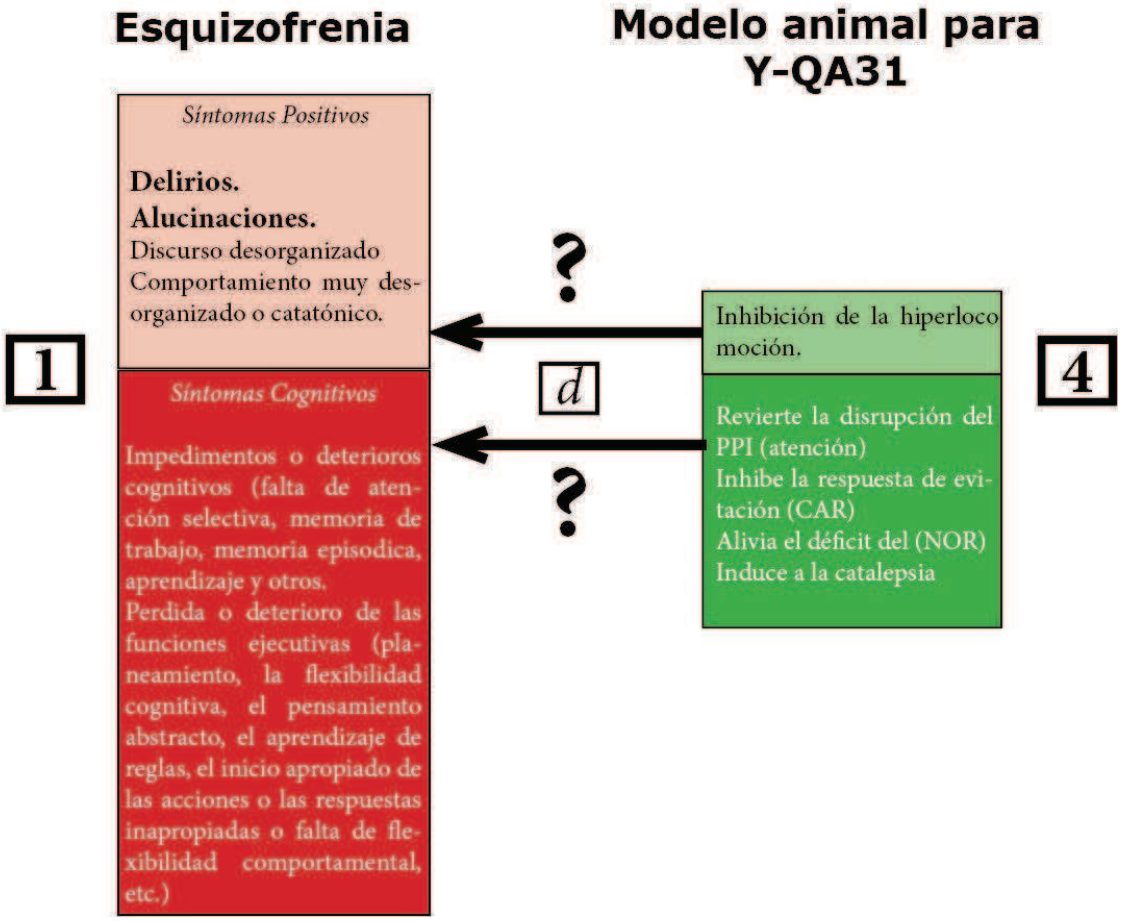

Figura 19.- Análisis de la relación d por la cual el modelo animal Y-QA31 sirve como modelo de esquizofrenia. Los comportamientos y conductas resultantes de los test mostrados en la "esfera" 4) suponen algún tipo de representatividad de los síntomas clínicos particulares y seleccionados mostrados en la "esfera" 1). Así la inhibición de la hiperlocomoción es una forma de mostrar mejoras en los síntomas positivos y la reversión de la disrupción del PPI, la inhibición de la respuesta de evitación y la mejora en el déficit de reconocimiento de nuevos objetos (NOR) junto a la inducción de la catalepsia son indicadores de lo variaciones en los síntomas cognitivos.

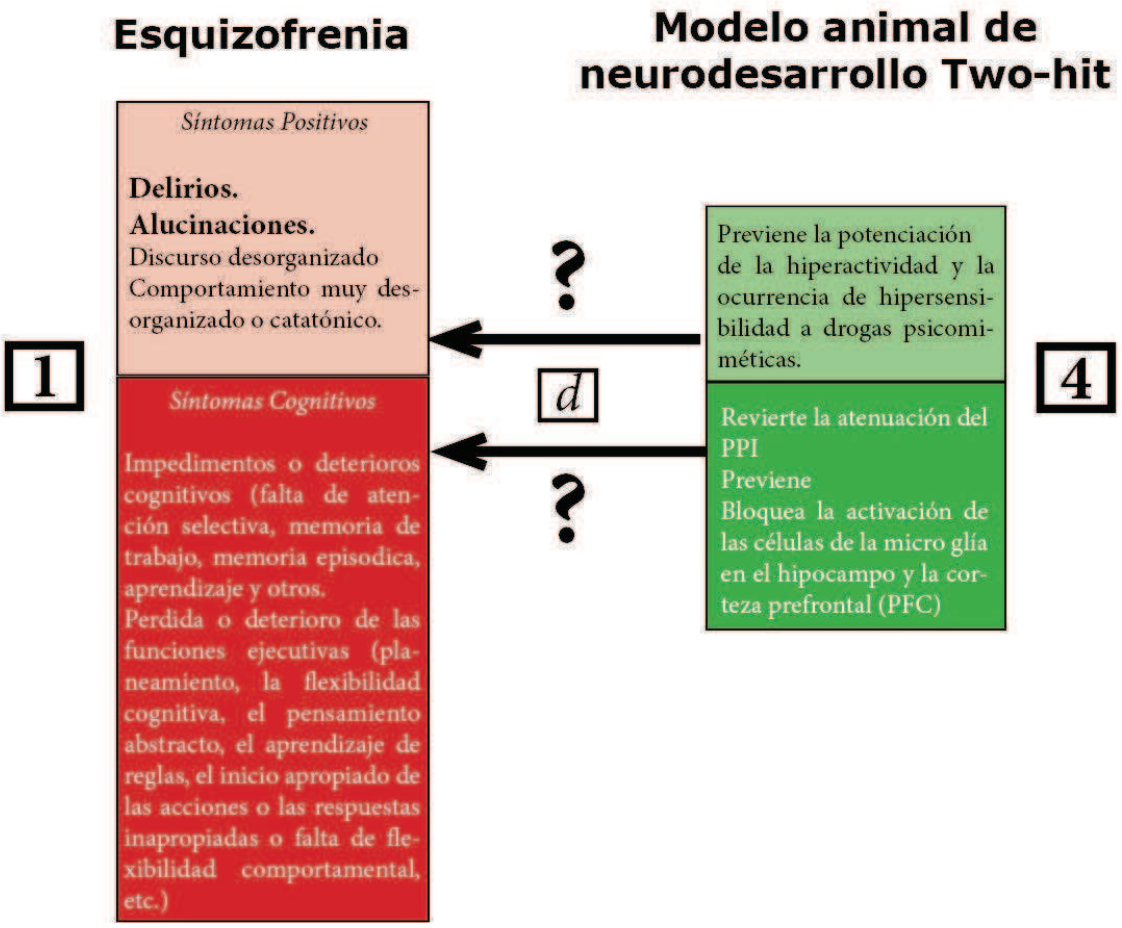

Figura 20.- Análisis de la relación *d* por la cual el modelo animal *Two-hits* sirve como modelo de esquizofrenia. Los comportamientos y conductas resultantes de los test mostrados en la "esfera" 4) suponen algún tipo de representatividad de los síntomas clínicos particulares y seleccionados mostrados en la "esfera" 1). Así, nuevamente, la prevención de la potenciación de la hiperactividad y la ocurrencia de hipersensibilidad a las drogas psicomiméticas son similares en alguna forma a los síntomas positivos y la reversión de la atenuación del PPI, el bloqueo de la activación de las células de la glía tendrían alguna relación con los síntomas cognitivos.

animal para el muestreo de búsqueda (*screening*) de drogas antipsicóticas.

En relación a la afirmación anterior de los autores de este trabajo cabe recordar lo señalado en el Capítulo VI de esta Tesis: si bien estos tres ejemplos fueron elegidos para su análisis más cuidadoso por su actualidad, los organismos más utilizados y los más nuevos, el abordaje de las hipótesis más fuertes y los *tests* comportamentales más frecuentes en esta psicopatología, existen en la literatura cientos de otros trabajos y decenas de otros modelos que se interesan por otras hipótesis y por otros fenómenos comportamentales y endofenotipos relacionados al estudio de la esquizofrenia (ver por ejemplo Manahan-Vaughan *et al.*, 2008; Karasawa *et al.*, 2008; Ishiyama *et al.*, 2007; Pietersen *et al*, 2007; Gourevitch *et al.*, 2004; Flagstad *et al.*, 2004; Elmer *et al.*, 2004; Moore *et al.*, 2006; Le Pen *et al.*, 2011; Chin *et al.*, 2011). De dichos trabajos y los compendios más citados sobre modelos animales de alteraciones psiquiátricas (Conn, 2007 y 2013; Hau, 2007 y 2002; Koch, 2006;

Netler y Hyman, 2010; y de Koob, 2012) podemos extraer como generalidad que ninguno de ellos presenta *tests* o resultados que muestren comportamientos similares, análogos u homólogos a los criterios relevantes que definen, según los manuales de diagnóstico utilizados, a un paciente esquizofrénico, de los cuales al menos uno de ellos debía de ser delirios, alucinaciones o discurso desorganizado (Tablas 1 y 2). Es decir, si bien en todos estos trabajos los modelos animales utilizados muestran los fenómenos cognitivos y psicomotores esperados, estos fenómenos no son, ni representan los criterios diagnósticos definitorios de la esquizofrenia. Los fenómenos observados y cuantificados en los animales no son análogos ni similares a los síntomas observados en los pacientes.

Continuando con los ejemplos de trabajos con modelos animales de las otras alteraciones psiquiátricas analizadas vimos el trabajo de Zhang y colaboradores (2016) para la psicopatología definida como depresión mayor, en el que los autores asumen que la disminución de la preferencia por la sacarosa o el mayor tiempo de inmovilidad en el

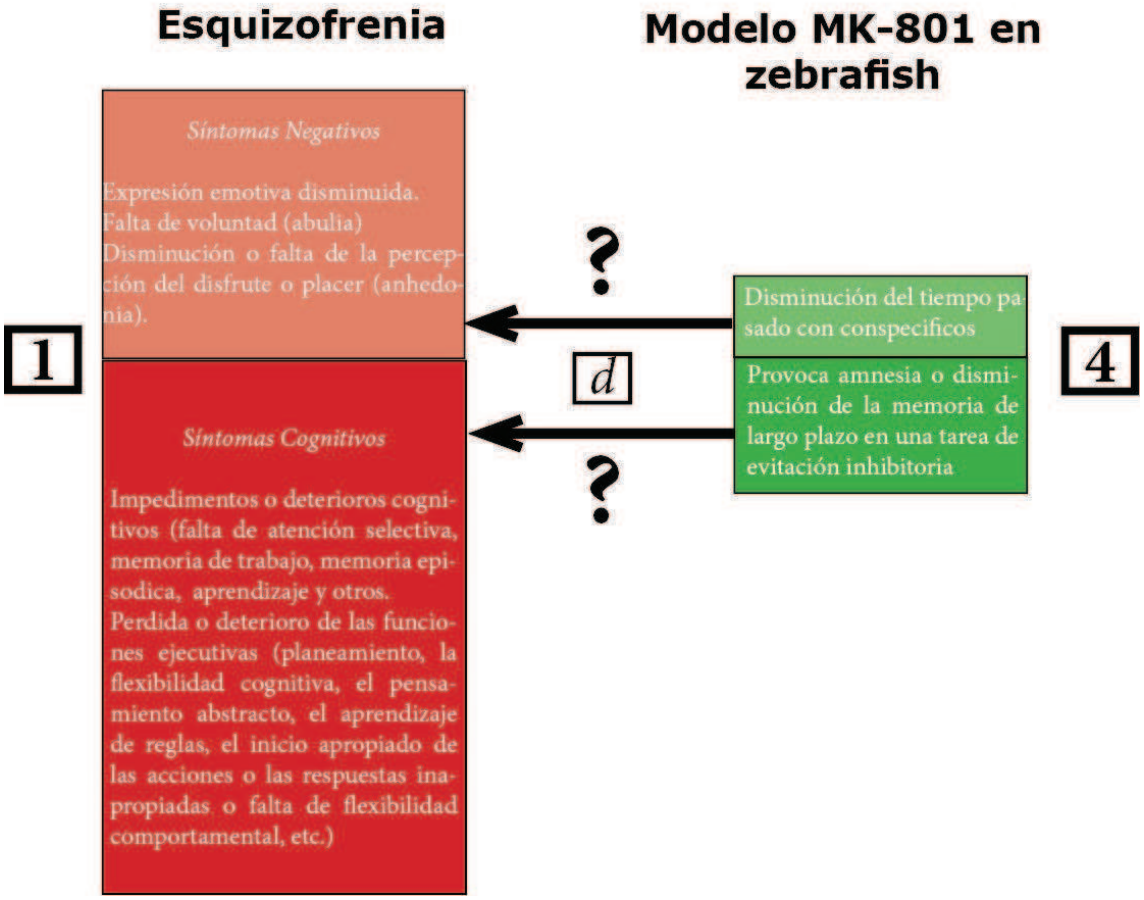

Figura 21.- Análisis de la relación *d* por la cual el modelo por la cual el modelo animal en pez cebra tratado con MK-801 sirve como modelo animal de esquizofrenia. Los comportamientos y conductas resultantes de los *tests* realizados a *zebrafish* y mostrados en la "esfera" 4) suponen algún tipo de representatividad de los síntomas clínicos particulares y seleccionados mostrados en la "esfera" 1). Así la disminución del tiempo que pasan los peces con sus coepecíficos es un correlato de los síntomas negativos, mientras que la disminución de la memoria de largo plazo sería representativa de los síntomas cognitivos de la esquizofrenia.

test de suspensión por la cola (Figura 22) observados en el modelo de ratón que utilizan, tienen algún tipo de analogía con las características relevantes definitorias de esta psicopatología (Tabla 4) en la cual se explicita que para poder considerar que un paciente sufre de un cuadro de depresión mayor se debe observar al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer la mayor parte del día casi todos los días (DSM-5, 2013). Entonces, dado que los investigadores aceptan que los fenómenos observados en los *tests* animales recién comentados, son en alguna forma análogos a los síntomas definidos en los manuales para esta alteración psiquiátrica, los autores afirman que la producción de ROS inducida por estrés en el CNS tiene un rol muy importante en la patofisiología de la depresión mayor, por lo cual la vía inflamatoria sería un buen target en la elucidación de la patogénesis de esta psicopatología y por lo tanto el agua rica en hidrógeno, como un antioxidante, podría ser utilizada como un novedoso tratamiento preventivo para los pacientes futuros que presenten esta alteración psiquiátrica.

Otro de los trabajos analizados fue el de Dong Dong Qin y colaboradores (2016) quienes utilizando otro organismo como modelo, el macaco *rhesus* y basan el testeo de sus hipótesis sobre la secreción prolongada de cortisol y su relación con el estrés y la depresión en la cantidad de tiempo que estos animales adoptan la postura de *huddling* como indicador de comportamiento depresivo (Qin *et al*, 2016), fenómeno no incluido en los síntomas necesarios para el diagnóstico de la psicopatología que recién recordamos (Tabla 4). Asimismo, mencionamos también trabajos en los cuales se aplican radiaciones transcraneales infrarrojas de bajo nivel (Mohammed, 2016) que muestran que ciertas dosis de ese tratamiento infrarrojo hacen descender significativamente la inmovilidad de los animales con respecto a los controles en los *test* del nado forzado en el laberinto acuático (*water maze force swimming test*), tipo de estudio que recordaría en alguna forma el "abandono" de los esfuerzos relacionados con los síntomas depresivos. La analogía de los comportamientos surrogantes como la falta de la búsqueda de recompensa (una no preferencia por la sacarosa) o la menor propensión a liberarse de una situación incómoda (*test* de suspensión por la cola, nado forzado, etc.) con los síntomas definitorios de la depresión mayor (Tabla 4) estarían abalados por los trabajos clásicos de modelos animales de depresión de Paul Willner (Willner 1984; 1985; 1986 y 1991). Sin embargo cabe preguntar: ¿son en verdad estos fenómenos análogos u homólogos con la sensación perdida de interés o placer o del estado de ánimo deprimido que expresa un paciente diagnosticado con depresión mayor? ¿Son realmente equivalentes estos comportamientos con los síntomas definitorios de la psicopato-

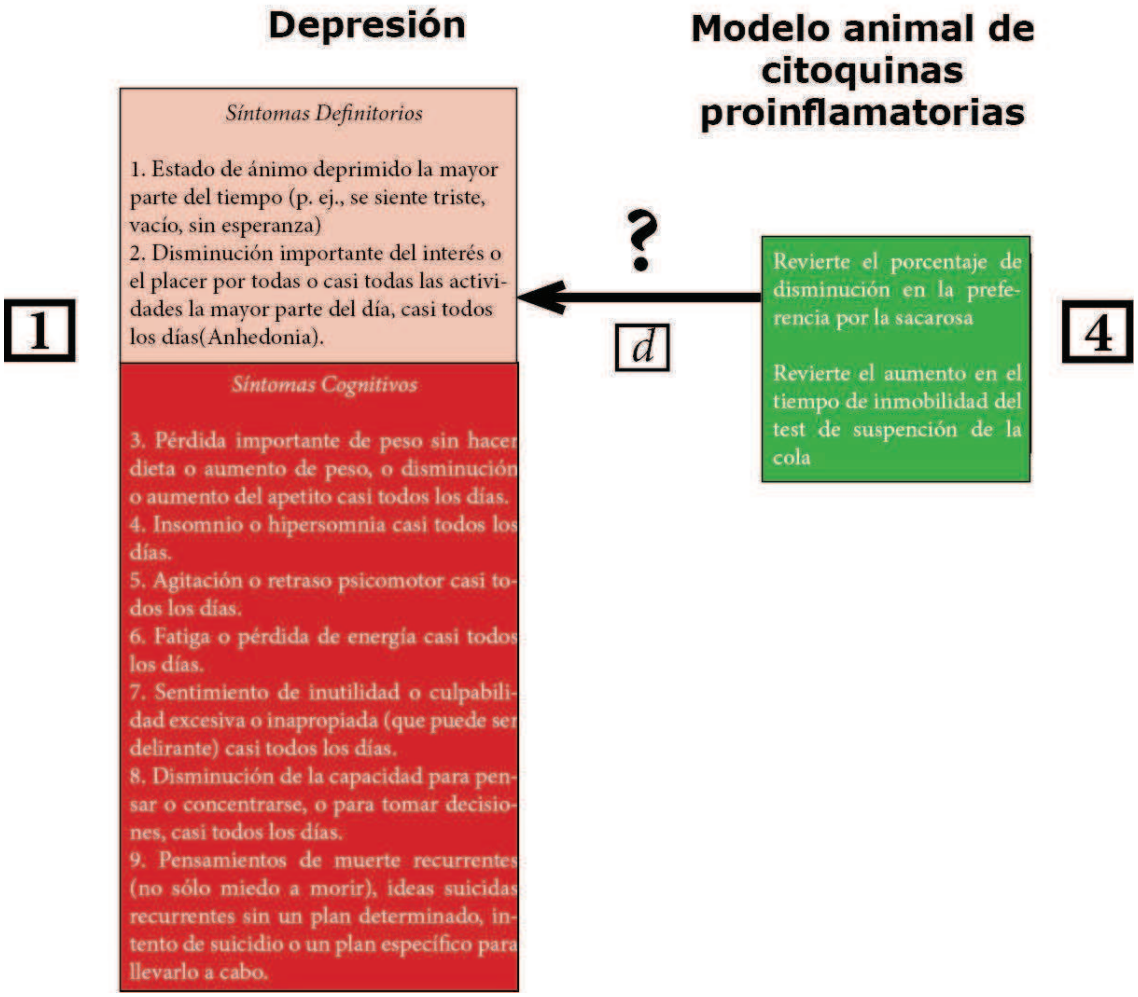

Figura 22.- Análisis de la relación *d* por la cual el modelo animal de citoquinas proinflamatorias sirve como modelo para la depresión mayor. Los comportamientos y conductas resultantes de los *test* realizados a ratones y mostrados en la "esfera" 4) suponen algún tipo de representatividad de los síntomas clínicos particulares y seleccionados para la depresión mayor mostrados en la "esfera" 1). Así la disminución de la preferencia por la sacarosa y la disminución del tiempo de inmovilidad en el *test* de sujeción por la cola serían un correlato de los síntomas del estado de ánimo deprimido o la pérdida de interés o de placer la mayor parte del día casi todos los días.

logía estudiada? A los fines de abordar dichos interrogantes, avancemos pues.

A lo largo del desarrollo de este Tesis hemos analizado algunos trabajos en los que se presentan modelos animales para el estudio de la anorexia nerviosa como el de Klenotich y colaboradores de 2016, en el cual los autores adhieren al modelo de la "anorexia basada en la actividad" (ABA), y tras proponer que los antagonistas de los receptores para dopamina D2 y D3 incrementan marcadamente la sobrevida, el peso corporal y la alimentación durante el ABA (Figura 23) establecen que estos fenómenos son de alguna forma equivalentes a la sintomatología establecida en el DSM-5 (Tabla 5). A partir de este planteo, los autores aseguran que el compuesto farmacológico componente del antipsicótico atípico olanzapina que opera como antagonista del receptor D3 puede ser una aproximación novedosa al tratamiento de la anorexia nerviosa, con el agregado de reducir el riesgo de producir síndrome extrapiramidal (Klenotich *et al.*, 2015).

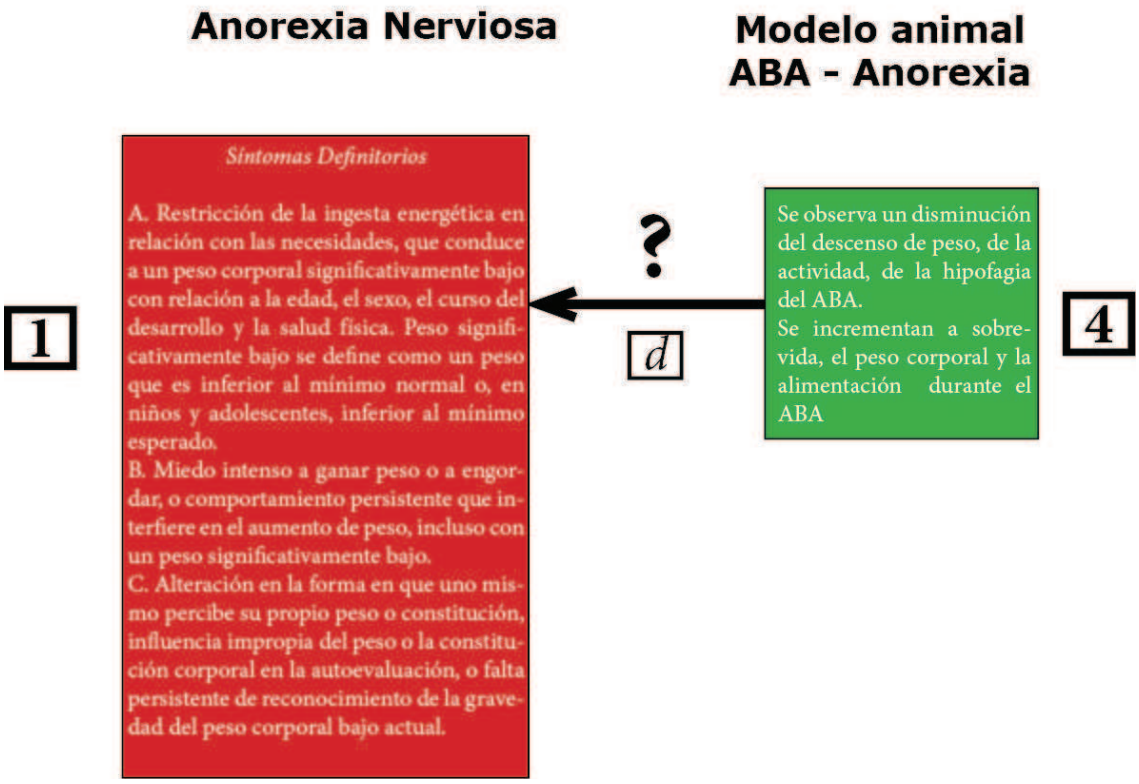

Figura 23.- Análisis de la relación *d* por la cual modelo animal "*Activity Based Anorexia*" o ABA, sirve como modelo de la anorexia nerviosa. Los comportamientos y conductas resultantes de los test realizados a ratones y mostrados en la "esfera" 4) suponen algún tipo de representatividad de los síntomas clínicos particulares y seleccionados para la anorexia nerviosa mostrados en la "esfera" 1). Así la disminución del descenso de peso, de la actividad y dela hipofagia en el ABA junto al incremento de la sobrevida serían un correlato de los síntomas de los síntomas clínicos definidos en la "esfera" 1).

Otro trabajo analizado fue el de Chowdhury y colaboradores en el que nuevamente utilizan el modelo de la anorexia basada en la actividad (ABA) para proponer que el tratamiento con ghrelina previene directamente su emergencia en ratones. Con esta propuesta como punto de partida, los autores plantean que la ghrelina podría ser útil para el desarrollo de algún tratamiento en relación con la anorexia nerviosa humana (Legrand *et al.*, 2016). Se indagaron también algunos trabajos en los que se plantea que una variante genética del factor neurotrófico derivado del cerebro podría tener un rol importante en los comportamientos de ansiedad y alimentación, y que esto estaría asociado con el incremento de las probabilidades de desarrollar AN o aumentaría su severidad (Madra y Zeltse, 2016). También se relevaron trabajos que plantean que la restricción calórica aguda generaría una interacción entre los factores psicológicos y genéticos que promovería los comportamientos anoréxicos (Schwartz y Zeltser, 2013). Estos autores sostienen que el fenómeno observado en sus modelos en relación al descenso o el aumento de los episodios de afagia y el consiguiente descenso de peso de ratones genéticamente modificados sería equivalente a la restricción de la ingesta energética que conduce a un peso corporal significativamente bajo observado en pacientes que presentan la psicopatología (Tabla 4).

Esta asociación de fenómenos comportamentales mostrados por los modelos, con éste último síntoma definido clínicamente, quizás tiene una validez mayor a los modelos de las dos alteraciones psiquiátricas analizadas anteriormente, pero recordemos que eran tres los síntomas observados en pacientes diagnosticados con esta psicopatología (Tabla 4). De este modo cabe interrogar: ¿dónde dejan estos modelos animales de anorexia nerviosa las percepciones subjetivas de miedo intenso a ganar peso o a engordar, o a la alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad del peso corporal bajo actual?

En cuanto al trastorno del espectro del autismo, nos focalizamos para el análisis en el trabajo de Takahashi y su grupo (2015), quienes plantean que los genes asociados a un mayor riesgo de desarrollar el trastorno del espectro del autismo en su modelo de ratón alteran la secuencia de llamado neonatal lo que acarrearía que las crías con este fenotipo no tengan una comunicación social correcta y reciban menos cuidados maternos de los necesarios. Los autores afirman esto basándose en que en su modelo de ratones recién nacidos sometidos a estrés ambiental, en el que observan una menor diversidad en las vocalizaciones ultrasónicas de llamado a la madre y esto producía un menor cuidado materno que acrecentaba los déficit en la comunicación social de la cría (ver Figura 24) en un círculo vicio-

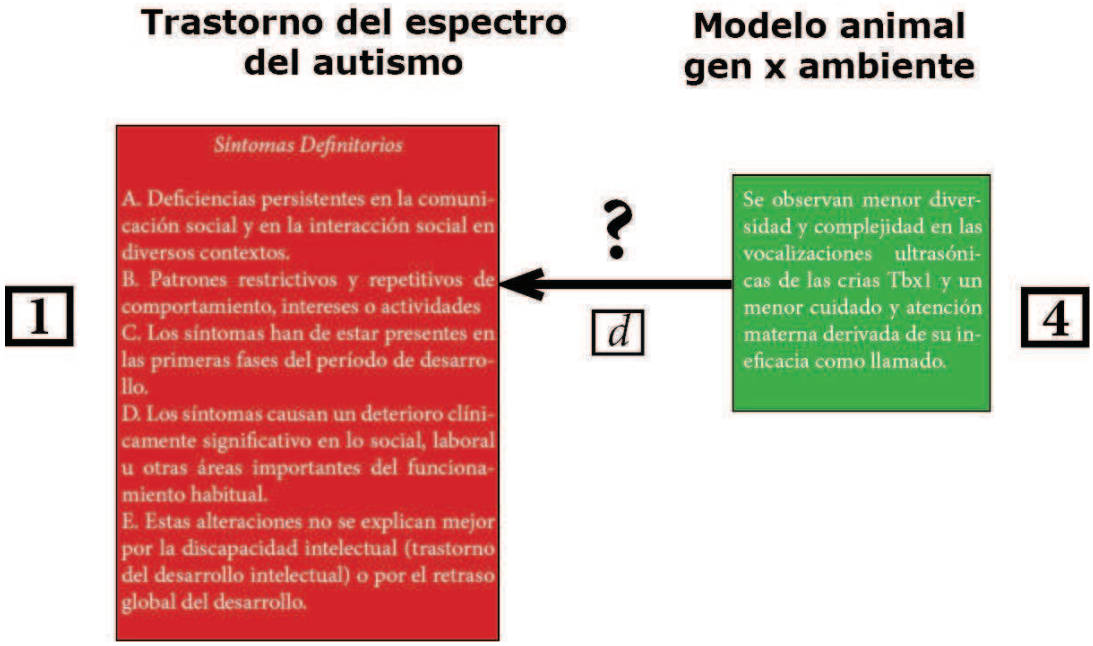

Figura 24.- Análisis de la relación *d* por la cual modelo animal de vocalizaciones ultrasónicas de ratones sirve como modelo de la hipótesis gen-ambiental del trastorno del espectro del autismo. Los comportamientos y conductas resultantes de los test realizados a crías de ratones y mostrados en la "esfera" 4) suponen algún tipo de representatividad de los síntomas clínicos particulares y seleccionados para el trastorno del espectro del autismo mostrados en la "esfera" 1). Así la disminución de la diversidad y complejidad en las frecuencias ultrasónicas de llamado de las crías y la falta de atención parental que ello produce serían un correlato de los síntomas clínicos definidos en la "esfera" 1).

so[29]. Este fenómeno es considerado para los autores similar o análogo de alguna forma al criterio relevante de diagnóstico del DSM-5 (2013) de deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos que se muestra en las Tablas 6 y 7.

A su vez, otros trabajos que utilizan modelos animales del trastorno del espectro del autismo también hacen hincapié en los posibles orígenes genético-ambientales de esta psicopatología (Huang *et al.*, 2016), o en la desregulación del sistema GABAérgico (Olexová *et al.*, 2016), o incluso estudiando como estímulos específicos (la música por ejemplo) tienen efecto en la memoria (Lee *et al.*, 2016), y esto se relacionaría con alguno de los variopintos síntomas de la psicopatología plantada por los criterios diagnósticos (Tablas 6 y 7) pero cabe preguntar: ¿dónde deja la menor complejidad en vocalizaciones ultrasónicas de las crías, o la proliferación celular del hipocampo al resto de los definidos en los manuales de diagnóstico que conforman la complicadísima serie de comportamientos bajo los cuales se define esta alteración psiquiátrica? Al respecto, es interesante lo que señala Paul Patterson en su muy buen resumen del desarrollo y utilización de modelos animales para el estudio del trastorno del espectro autista (*Modeling Autistic Features in Animals*) publicado en la revista *Pediatric Reseach* del grupo Nature en el 2011 donde, luego de exponer todas las causas por las cuales es sumamente complejo el estudio de dicha psicopatología mediante modelos animales, dice que:

> *"… actualmente no existe una característica patognomónica[30] de autismo que se pueda ensayar en animales que pueda ser utilizado para distinguir claramente por ejemplo, un 'ratón autista' de un 'ratón esquizofrénico'"[31] (Patterson, 2011, 34R).*

Estas opiniones de Patterson no solo implicarían que los modelos animales para ambas psicopatologías se "superponen" fenomenológicamente, sino que existiría la posibilidad de encontrar un ratón autista o un ratón esquizofrénico. Este último es un concepto importante que hemos mencionado en esta tesis como uno de los principales problemas de la modelización de estas psicopatologías humanas mediante animales de laboratorio.

Finalmente, analizamos el trabajo de van der Voet y su equipo de 2016 en el cual los autores presentan un modelo de ADHD basado en el fenotipo locomotor de *Drosophila melanogaster*. En este trabajo, se relaciona la observación de incremento de la hiperactividad y defectos en el sueño (Figura 25) que el *knock-out* de un par de genes provoca en este insecto, con uno de los criterios relevantes de diagnóstico del DSM-5 mostrado en las Tabla 8, 9 y 10: aquel que determina que un paciente que padece de este trastorno debe presentar durante al menos 6 meses un patrón de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo del individuo. Lo llamativo

29 La expresión del "círculo vicioso" es nuestra, no de los autores del trabajo.

30 El adjetivo patognomónico, se utiliza en el diagnóstico médico o psicológico para calificar a aquellos signos clínicos o síntomas que, si están presentes, aseguran que el sujeto padece un determinado trastorno.

31 En el original en inglés dice: '*…there is currently no pathognomic feature of autism that can be assayed in animals that can be used clearly distinguish, for instance, an "autistic mouse" from a "schizophrenic mouse".* '

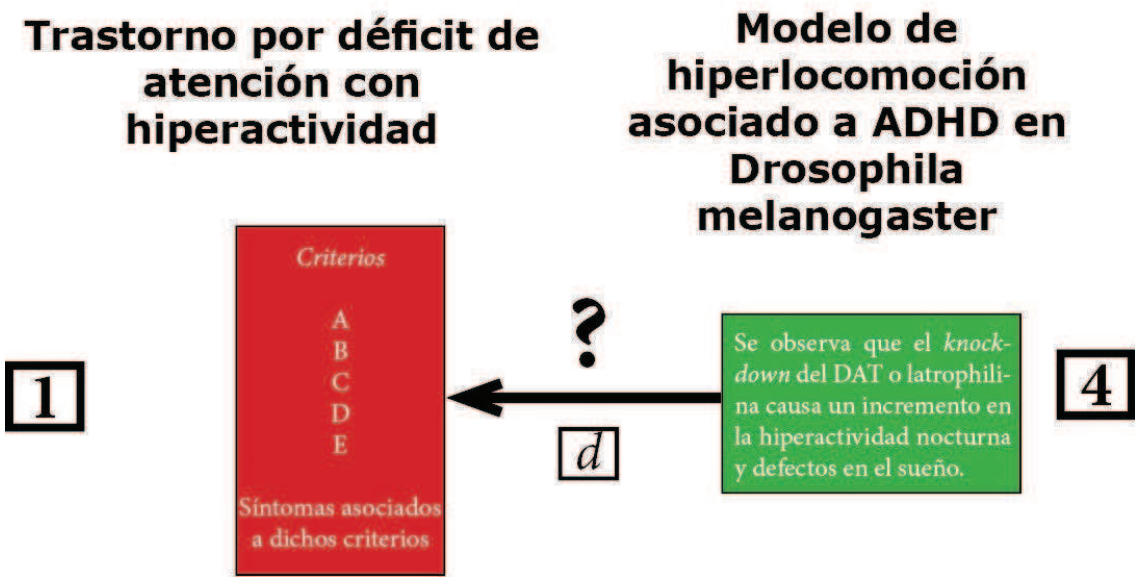

Figura 25.- Análisis de la relación *d* por la cual modelo animal de vocalizaciones ultrasónicas de ratones sirve como modelo de la hipótesis de la hiperlocomoción asociada al del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Los comportamientos y conductas resultantes de los test realizados a *Drosophila melanogaster* y mostrados en la "esfera" 4) suponen algún tipo de representatividad de los síntomas clínicos particulares y seleccionados para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad mostrados en la "esfera" 1). Así el increménto en la hiperactividad nocturna y los trastornos en el sueño provocados por un *knock down* del gen DAT en estas moscas sería algún tipo de correlato de los síntomas clínicos definidos en la "esfera" 1).

de esto es que a partir de la analogía anterior, los autores aseguran que la introducción de este insecto como modelo para el estudio de la hiperactividad asociada al ADHD muestra que la manipulación de tres genes deja al descubierto un fenotipo específico, reconocible y relacionado al ADHD. Concluyen entonces que este modelo animal es una herramienta que permite la identificación de nuevos tratamientos para esta psicopatología.

En el análisis de los modelos animales para esta psicopatología, señalamos que el más ampliamente utilizado para el estudio de esta alteración es el de la rata espontáneamente hipertensiva (*spontaneously hypertensive rats*, SHRs, sus siglas en inglés), que en la bibliografía (Womersley *et al.*, 2016; Watterson *et al.*, 2016) se asocia al síndrome del ADHD y el abuso de sustancias. Nuevamente, podemos observar que los fenómenos buscados y observados como resultado de los distintos *tests* a que se somete a los modelos animales para esta alteración psiquiátrica, parecen no ser aquellos que figuran en la definición clínica de la psicopatología definida en los manuales y utilizada para el diagnóstico y potencial tratamiento de la misma (Figuras 8, 9 y 10).

Discutiremos a continuación las relaciones que se establecen a partir de los resultados de los trabajos analizados en profundidad en este capitulo, y propondremos las conclusiones a las que arribamos tras el análisis epistemológico de la construcción y utilización de modelos animales para el estudio de alteraciones psiquiátricas humanas que dio origen a esta Tesis.

SECCIÓN IV

Discusión y Conclusiones

CAPÍTULO VIII
Discusión

Tal como fue señalado al inicio de la presente Tesis, nuestro objetivo general fue identificar, establecer y entender cuales son las relaciones epistemológicas, semánticas y ontológicas que se establecen entre los modelos animales de alteraciones psiquiátricas y su objeto de estudio, para poder analizar el valor epistémico del conocimiento extraído de ellos. Para ello se realizó un análisis metodológico y epistemológico de los distintos pasos involucrados en el proceso por el cual se diseñan, construyen y testean los modelos animales para el estudio de las alteraciones psiquiátricas humanas. Como se planteó al inicio de la Tesis, este análisis se realizó mediante la implementación de una herramienta metodológica, una "estructura de análisis" que fue diseñada para la presente investigación. En el capítulo anterior, hemos mostrado que nuestra estructura de análisis es aplicable tanto para el estudio tanto de la esquizofrenia como al de otras alteraciones psiquiátricas siempre que la etiología de ellas sea desconocida. Esta estructura nos ha permitiendo desglosar y analizar en cada paso de las distintas modelizaciones los supuestos epistemológicos, ontológicos y metodológicos involucrados que las subyacen y sostienen. Mediante este análisis logramos comprender mejor las relaciones que permitirían o no a estos organismos no humanos ser modelos científicos de las psicopatologías humanas.

Lo que podemos observar en diversas formas en los distintos trabajos analizados y comentados en el capítulo anterior es que los fenómenos resultantes de los estudios de los modelos planteados no son en general los síntomas definidos por los criterios de diagnóstico presentes en los manuales de referencia (DSM-5, 2013), y que, si dichos criterios están presentes, es de una forma particularmente tangencial o, incluso, forzada. Por ejemplo, para el caso de la esquizofrenia, mayormente se utilizan como comportamientos surrogantes de la psicopatología la hiperlocomoción,

la disrupción del PPI, el aislamiento social y la onda P50, entre otros. Todos estos fenómenos si bien en efecto se observan en pacientes diagnosticados con esquizofrenia y son indicadores de algún tipo de alteración neurológica, no son las características definitorias de la psicopatología necesarios: no son ni alucinaciones ni delirios. Por otro lado, en el caso de la depresión mayor, hemos visto que los comportamientos animales buscados para validar los modelos de esta psicopatología, son mayormente la falta de elección de un estímulo apetitiva (la sacarosa, alcohol, fármacos, estímulos placenteros, etc.) o el abandono de los intentos por escapar de una situación aversiva (test de colgar de la cola, el laberinto de agua, laberinto elevado, etc.). Si bien estos comportamientos son más cercanos a los criterios definitorios de la psicopatología estudiada (Tabla 4), no tienen en cuenta la percepción subjetiva del paciente ni la fenomenología básica observada en tales situaciones (sensación de fracaso e inutilidad, deseos suicidas, etc.). En este mismo sentido, es la ausencia de la percepción subjetiva de los sujetos que sufren las distintas alteraciones psiquiátricas lo que no está planteado ni presente en estos trabajos y hace cuestionables, por ejemplo, los modelos de anorexia nerviosa. Recordemos que estos trabajos hacen hincapié en el paradigma de la anorexia basada en la actividad (ABA), en el descenso de peso abrupto, en los episodios de afagia, en la disminución de la ingesta etc., fenómenos que en los humanos serían más el resultado de una percepción distorsionada de la realidad corporal (Tabla 5) que un desarreglo anatomofisiológico. Con respecto al síndrome del espectro autista y del trastorno de falta de atención con hiperactividad (ADHD), nuevamente podemos reconocer modelos que muestran comportamientos que podrían encontrarse en el complejo cuadro de clasificación y definición de estas psicopatologías (Tablas 6 y 7, y Tablas 8, 9 y 10 respectivamente), pero que son comportamientos puntuales y tan generales en su interpretación que, a nuestro entender, no ayudan a que el conocimiento resultante de dichos modelos aporte algo al entendimiento de esas psicopatologías. Más lejanos aún a los criterios de clasificación y diagnóstico del ADHD son los protocolos como el de las ratas espontáneamente hipertensiva (SHRs.) que ni siquiera figuran en la sintomatología de la psicopatología estudiada.

Pero cabe entonces preguntarnos ¿qué relaciones se dan entonces entre la definición clínica y la investigación neurocientífica de una alteración psiquiátrica por las cuales se observa este “desfase” o “reinterpretación” entre los modelos animales de alteraciones psiquiátricas? A continuación buscaremos entender este fenómeno analizando la construcción y conceptualización que los distintos actores están realizan sobre sus objetos de trabajo.

8.1 Postura y enfoque desde la clínica

Como vimos en la introducción a este trabajo en el Capítulo I, a mediados del siglo XIX comienza un proceso por el cual cada vez más conductas y comportamientos cotidianos son clasificados y diagnosticados como psicopatológicos y por tanto factibles de institucionalización y tratamiento con drogas (hoy el DSM-5 contiene más de 300 psicopatologías con sus criterios diagnósticos). En esta instancia, pareciera tomar peso la idea de que la definición -y hasta la mera existencia- de las alteraciones psiquiátricas son producto de los distintos momentos socioculturales, políticos y económicos de la humanidad, con la arbitrariedad de la corriente reinante que eso conlleva. Tan solo este último punto presenta tanta complejidad que podría ser el eje de varios otros trabajos, por lo cual aquí solo lo ponemos como un concepto a tener en cuenta. En este sentido, es tan frágil este punto que el propio DSM-5 reconoce que los criterios de diagnóstico actuales para cada trastorno no identifican necesariamente un grupo homogéneo de pacientes que pueda ser caracterizado con fiabilidad con todos estos factores validantes, y aclara que:

> *"Hasta que se identifiquen de forma incontestable los mecanismos etiológicos o fisiopatológicos que permitan validar por completo un trastorno o espectro de trastornos específico, la regla más importante para establecer los criterios de diagnóstico del trastorno del DSM-5 será su utilidad clínica para valorar su curso y la respuesta de los individuos agrupados en función de un conjunto dado de criterios diagnósticos." (DSM-5, 2013; 6).*

En esta última aclaración del DSM-5, los autores parecieran querer dejar bien en claro que es el manual quien tiene la potestad de diagnosticar y definir psicopatologías y su tratamiento, y hasta que la ciencia no encuentre las bases anatomofisiológicas, aquellos criterios postulados en el manual serán los únicos válidos para diagnosticar y definir las distintas psicopatologías planteadas. Es interesante observar que, lejos de cuestionar esta proliferación de psicopatologías que Michael Foucault denominó "medicina de lo no patológico" (Foucault, 1999) y que Sandra Caponi engloba bajo el concepto de "psiquiatría ampliada" (Caponi, 2015), el otro actor de este esquema, las neurociencias, asumen su existencia y definición y se sumergen en la tarea de rastrear sus orígenes anatomofisiológicos y postular nuevas posibles drogas para su tratamiento. Lo que en este punto resulta curioso, sin embargo, es ver que si bien los investigadores parecen aceptar –con mayor o menor convicción- las definiciones de nuevas psicopatologías, una vez puestos a su quehacer disciplinar, parecieran desconocer a dichas patologías como una entidad per se compuesta de un conjunto de síntomas clínicos, y plantean un equivalente constituido por entidades "reales" de nivel molecular y celular.

8.2 Postura y enfoque desde la investigación neurocientífica

A partir de ese punto, y como discutimos también en el Capítulo I, la investigación neurocientífica pareciera aplicar una

reducción de tipo explicativa por la cual, nuevamente, el conjunto de fenómenos clínicos (síntomas) reunidos bajo el nombre de determinada alteración psiquiátrica son explicados en los hechos por un conjunto de fallas y alteraciones anatomofisiológicas observadas experimentalmente o en tejidos *post-mortem* no mencionados en las definiciones clínicas, fallas que finalmente podrían ser explicados por alteraciones genéticas. Esto último se puede ver claramente en las palabras de Zoe Donaldson y René Hen cuando dicen que:

> *"…los ratones nunca podrán recapitular los criterios generales del amplio abanico de muchos trastornos psiquiátricos; además, los ratones nunca reflexionaran ni sentirán culpa, ni tendrán pensamientos suicidas ni discurso rápido y desorganizado. Sin embargo, los modelos animales continúan aportando medios para investigar y explorar ciertas dimensiones de los desórdenes psiquiátricos para identificar mecanismos y circuitos neuronales subyacentes a los fenotipos relevantes para esas patologías"*[32] *(Donaldson y Hen, 2015; 15).*

Pero entonces, si los ratones no pueden recapitular el espectro fenomenológico que define a las alteraciones psiquiátricas: ¿qué es lo que están estudiando para decir que "se pueden identificar los mecanismos y circuitos neuronales subyacentes a los fenotipos relevantes para esas patologías"? Pareciera ser que para la investigación, las alteraciones psiquiátricas -como su definición las plantea- no existirían como tales, sino que en todo caso lo que existiría serían los componentes anatomofisiológicos que hipotéticamente las subyacen. Del mismo modo Joäo Salgado y Guy Sandner afirman que:

> *"…la mayoría de los síntomas psiquiátricos (las alucinaciones, las obsesiones, los delirios o la culpa, por ejemplo) son únicas del ser humano, y solo pueden inferirse muy limitadamente en los modelos animales. No es necesario, ni realista siquiera, postular que la conducta anormal de una rata debe o puede ser análogo al comportamiento anormal de un hombre. Por todas estas razones hay en la actualidad consenso en la creencia de que el desarrollo de un modelo animal que reproduzca el abanico completo de los síndromes psiquiátricos como la esquizofrenia, los desórdenes bipolares o la depresión mayor, son virtualmente imposibles en animales simples*[33]*" (Salgado y Sandner, 2013; S77).*

Luego de leer este comentario de Salgado y Sandner, se entiende aún menos por qué construyen y utilizan modelos animales para estudiar los síndromes psiquiátricos que pretenden modelar. Nuevamente la primera respuesta que nos surge a esta pregunta es que la investigación neurobiológica no le otorga entidad ontológica a dichas psicopatologías sino tan solo a los compo-

32 La cita original en inglés dice: "*For instance, mice will never fully recapitulate the broad criteria for many psychiatric disorders; additionally, mice will never have guilty ruminations, suicidal thoughts, or rapid speech. Instead, animal models have been and continue to provide a means to explore dimensions of psychiatric disorders to identify neural circuits and mechanisms underlying disease-relevant phenotypes. The genetic investigation of psychiatric illness can yield the greatest insights if efforts continue to identify and use biologically valid phenotypes across species*"

33 La cita textual en inglés del original dice: *"… most psychiatric symptoms (e.g., hallucinations, obsessions,delusions, guilt) are uniquely human and can only be inferred with significant limitations in animal models. It is not necessary or even realistic to postulate that an abnormal rat behavior should or could be analogous to an abnormal human behavior. For all these reasons, there is presently a consensual belief that development of a model that reproduces a whole psychiatric syndrome, such as schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder, is virtually impossible in a lower animal."*

nentes anatomofisiológicos a los que la reducen. Para corroborar esta impresión que parecen dejar los neurocientíficos en relación a la dicotomía entre la definición psiquiátrica de una alteración mental y el conjunto biológico que ellos manipulan como su equivalente, basta ver los comentarios del director del Instituto nacional de salud mental de los Estados Unidos (NIMH sus siglas en Inglés). Antes de la presentación del simposio de noviembre de 2014 de la Sociedad para las Neurociencias (*Society for Neuroscience 2014 Symposium,* en inglés) titulado "Aproximación empírica a las neurociencias y la sociedad: Desarrollando modelos animales para los trastornos neuropsiquiátricos" (*Empirical Approaches to Neuroscience and Society Symposium: Improving Animal Models of Neuropsychiatric Disorders*), el Dr Thomas Insel, comenzó con el siguiente chiste:

> *"Oh, hey, DSM. Justo estaba leyendo PRINCIPIOS DE LA CIENCIA NEURAL. Oíste hablar de eso??"*[34]

Tras lo cual afirmó que "ante la falta de descripciones mecanísticas para el diagnóstico de estas psicopatologías"[35], esa institución (el NIMH) dejaría de usar los criterios del DSM y lanzaría un proyecto para desarrollar los Criterios para el dominio de la investigación en un intento de unificar la psiquiatría con su biología subyacente, en especial la genética y las neuroimágenes.

Ese proyecto del NIMH ya está funcionando al día de hoy[36]. En el mismo simposio, el profesor de neurociencias Dr. Eric Nestler, director del laboratorio de neuropsiquiatría de la escuela de medicina del Monte Sinaí (*Mount Sinai's School of Medicine*) y director del Instituto Friedman del cerebro (*Fiedman Brain Institute*) dejó clara su opinión al respecto ante las preguntas del público diciendo que:

> *"Los modelos animales son esenciales para entender la patofisiología de estas enfermedades aportando evidencia directa de la conexión causal entre los mecanismos moleculares y biológicos y las anormalidades comportamentales*[37]*"*

para rematar asegurando que:

> *"...a pesar de resistir en este campo, existe muy poca evidencia que apoye la noción de que el esquema de diagnóstico del DSM tenga bases biológicas" (ver el preview del simposio en: @PLOSNeuro #SfN14 Preview: Improving Animal Models of Neuropsychiatric Disorders)*[38] .

A partir de estas feroces críticas del Dr. Nestler, resultan aún menos claros los motivos por los cuales las neurociencias han aceptado las nuevas psicopatologías descriptas por el manual DSM-5 (2013). ¿Para qué investigan las bases biológicas de algo definido en forma para ellos arbitraria y sin bases neurocientíficas como

34 En el original en inglés dice: "*Oh, hey DSM, acabo de leer PRINCIPIO DE LAS NEUROCIENCIAS. Has oído de él?*"

35 En el original en ingles dice: "*The lack of mechanistic descriptions for any diagnoses is so severe that the NIMH declared in April 2013 that "while DSM has been described as a 'Bible' for the field, it is, at best, a dictionary, creating a set of labels and defining each."*

36 https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml

37 En el original en inglés dice: "*Animal models are essential to understand the pathophysiology of an illness by drawing direct, causal evidence linking molecular and cellular mechanisms to behavioral abnormalities."*

38 https://neurofieldreports.plos.org/plosneuro-sfn14-preview-improving-animal-models-of-neuropsychiatric-disorders-a4feeaa9c33f#.6ulgrdsn2

por ejemplo el trastorno de falta de atención con hiperactividad (ADHD)? ¿A qué entidad le están buscando nuevos fármacos y drogas para tratar? Parecería nuevamente que las neurociencias no ven a las psicopatologías definidas en los manuales como entidades ontológicas reales sino a sus componentes anatomofisiológicos, pero entonces ¿a qué entonces le están buscando esas bases?

Al respecto, Steven Hyman en su trabajo sobre si las neurociencias podían formar parte del DSM-5, plantea que:

> *"…así como ciertas mutaciones somáticas específicas pueden predecir diferentes respuestas a los tratamientos para el cáncer de pulmón, en la depresión la respuesta al tratamiento puede ser predicha por el polimorfismo de un único nucleótido (single nucleotide polymorphism, (SNP) sus siglas en inglés), el del gen FKBP5…[39] " (Hyman, 2007: 727).*

Resulta impactante en este comentario de Hyman la seguridad con la que afirma que el estudio genético y molecular de la depresión puede ser equivalente a los estudios de mutaciones genéticas para el cáncer, como si se tratase de dos fenómenos equivalentes. Nuevamente podemos ver en los investigadores una negación del posible carácter extra anatomofisiológico de las causas de las alteraciones psiquiátricas humanas. Considerados los comentarios en su conjunto, las discusiones entre la clínica y la investigación, y los resultados de las pruebas de efectividad de los tratamientos, sólo nos resta pensar que los modelos animales de alteraciones psiquiátricas humanas no estarían diseñados y construidos para representar dichas psicopatologías sino que oficiarían como meros "instrumentos" para pensar estos problemas sin importar su adecuación al sistema modelado. Como mencionamos al principio de este trabajo, en la actualidad continúa la discusión sobre el problema de la representación científica y de la función de los modelos en ciencia, y es Tarja Knuttila quien plantea esta opción de que los modelos no necesariamente deban representar a sus objetos de estudio, pueden ser meros "artefactos" o, como él los llama, "instrumentos epistémicos", construidos y manipulados en función de una pregunta y no de un sistema real (Knuttila, 2011).

Ahora bien, si los modelos animales fueran únicamente instrumentos para predecir, ¿cómo se explica que de 1727 estudios con modelos animales sobre esquizofrenia que arrojan 1008 genes y 8788 polimorfismos posiblemente involucrados en la etiología de esta psicopatología, se concluya que el número de asociaciones entre ellos y la patología firmemente establecido sea de cero (0) (Ng et al., 2009)[40]? ¿O que el desarrollo de los objetivos moleculares de las nuevas drogas psicoterapéuticas sean versiones de ingeniería reversa de las mismas drogas descubiertas antes de la década del 60' por observaciones clínicas reversionadas ahora para disminuir sus efectos adversos (Nestler, Hyman y Malenka, 2009),

39 La cita original en inglés dice: "*For example, in lung cancer, specific somatic mutations predict differenttreatment responses25. Similarly, in depression, the response to a treatment may be predicted by a single nucleotide polymorphism (SNP) in the FKBP5 gene…*"

40 http://www.szgene.org/linkage.asp

y no sean el producto de la investigación neurocientífica con modelos animales? En respuesta a estos interrogantes, algunos autores atribuyen estos problemas a las deficiencias de los modelos animales que han fracasado en ser predictivos en la toma de decisiones para la elección de tales compuestos (Fernando y Robbins, 2011: 40). Si a esta discusión le sumamos la afirmación de Hyman que dice que:

> *"... las drogas no respetan los límites de los desórdenes del DSM. Así, por ejemplo, los antidepresivos sirven para tratar varios desórdenes de ansiedad del DSM-IV TR, pero también el trastorno obsesivo compulsivo (OCD sus siglas en inglés) así como la depresión mayor, y las drogas antipsicóticas que se utilizan para tratar la esquizofrenia y el desorden bipolar, también sirven para otros muchos trastornos."*[41] *(Hyman, 2007: 726).*

El planteo de que los modelos animales son meramente herramientas que no pretenden representatividad queda bastante desdibujado. Incluso es más cuestionable este planteo cuando se observan los resultados de los "ensayos clínicos de antipsicóticos para medir la efectividad de la intervención" (the CATIE -Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness-Schizophrenia Trial) del 2007, que muestran que solamente el 26% de los sujetos de prueba completaron el periodo de 18 meses del ensayo con drogas antipsicóticas ya que no les surtían efecto (Manschreck y Boshes, 2007). Luego de conocer todo esto podemos ver que no tendría demasiado sustento la validez predictiva de los modelos animales utilizados para testear estas drogas ni como meros instrumentos de predicción.

Después de todos estos argumentos y números "crudos", sigue resultando difícil dar cuenta cómo, habiendo una discusión y conflicto tan importante entre la clínica y la investigación, los unos sigan produciendo nuevas psicopatologías cada vez más arraigadas en comportamientos cotidianos (Caponi, 2015) y los otros las tomen como existentes, ignoren sus definiciones y las estudien por partes.

Tal vez esto pueda entenderse, como hemos planteado anteriormente en otras ocasiones, si en realidad ambas partes involucradas no están hablando de lo mismo cuando se refieren a las alteraciones psiquiátricas humanas. Esto es fácilmente comprobable releyendo la primera parte de esta discusión cuando vemos los resultados obtenidos durante las investigaciones y las cotejamos con las definiciones psiquiátricas al comienzo de este capítulo. Mientras la clínica ve síntomas y conductas "anormales" producto de factores sociales y psicológicos, la investigación neurocientífica ve respuestas cognitivas y psicomotrices alteradas debidas a fallas o deficiencias anatomofisiológicas que derivarían en última instancia de alteraciones genéticas. Los unos ven un ser humano inmerso en una sociedad y con una percepción subjetiva propia o generada por el entorno,

41 La cita original en inglés dice: *"...the drugs do not respect the boundaries of the disorders as defined in the DSM. Thus, antidepressants can treat many DSM-IV TR anxiety disorders, as well as OCD and depression, and antipsychotic drugs can treat schizophrenia and bipolar disorder, as well as many other disorders."*

mientras que los otros ven un conjunto de genes, proteínas, neurotransmisores y neuronas que no estarían operando como corresponde.

Pero entonces, a partir de lo señalado surge otra pregunta: si no están hablando de lo mismo, y se atacan mutuamente defendiendo puntos de vista muy distintos cuando se refieren a esquizofrenia, depresión, síndrome de hiperactividad, trastorno del espectro del autismo y otras alteraciones psiquiátricas, ¿por qué dicen unos definir lo que las otros estudian, y viceversa, pareciendo referirse al mismo fenómeno?

Una posible respuesta sea algún tipo de necesidad mutua entre la clínica y la investigación neurocientífica, por la cual los unos necesitan legitimar "científicamente" la creciente definición de nuevas psicopatologías y de las ya existentes, mientras que los otros necesitan nuevas "enfermedades" que den sentido a sus investigaciones básicas y protocolos experimentales. Este "acuerdo" entre la clínica y la investigación no sería grave sino no fuera porque en el medio queda atrapado el bienestar físico y psíquico de seres humanos reales, niños, jóvenes y adultos que dependen y confían en las respuestas que la ciencia promete sus a problemáticas. [42]

Recuperando todo lo señalado, como ya quedó en claro en el Capítulo I a los fines de garantizar ser una fuente de conocimiento confiable, un modelo debe ser, en alguna forma, representativo de aquello que se desea conocer: el modelo implica algún tipo de representación del sistema modelado, y esa representatividad debe referir a los criterios relevantes que de alguna forma determinan o definen a ese sistema. Queda claro entonces que algunas de estas formas de representación (la similaridad y la analogía) pierden fuerza y/o quedan vacías si no se especifica claramente que grado de similitud tiene el modelo con su sistema *target* o cuáles son los aspectos relevantes que definen al sistema que tiene que tener como similitudes (Frigg y Hartmann, 2012).

También es sumamente importante que si el modelo es una representación de una parte del mundo, semánticamente puede referir a datos o a fenómenos, y recordemos que por lo tanto implica que los modelos son representaciones de un sistema particular. Esto significa que un modelo nunca puede modelar distintas cosas al mismo tiempo: un modelo particular es siempre un modelo de algo en particular, está dirigido a un fenómeno en particular (Frigg, 2002). Finalmente, vimos |que desde un enfoque epistemológico de los modelos, el foco recae en la pregunta sobre ¿cómo se convierte el conocimiento obtenido del modelo hacia lo modelado? Es decir, se interroga aquí acerca de si el conocimiento obtenido por el modelo sirve o no para obte-

42 Queremos dejar bien en claro que en este trabajo no pretendemos negar ni minimizar la enorme utilidad del uso de modelos animales en la investigación biomédica o neurocientífica dado que dichos modelos son extremadamente útiles para el estudio de patologías y enfermedades con correlatos muy aproximados en animales tales como el cáncer, las enfermedades genéticas y cardiovasculares, desarreglos físicos y fisiológicos e incluso enfermedades neurodegenerativas entre otros, así como para la investigación de procesos biológicos y patológicos universales, únicamente hemos poner sobre la mesa las dificultades de la utilización de estos modelos animales para el estudio de las bases neurobiológicas de los trastornos mentales humanos específicamente.

ner conocimiento epistemológicamente válido sobre lo modelado, por lo cual, al momento de plantear el uso de modelos en ciencia, resulta fundamental formular las siguientes preguntas ¿en base a qué se convierten o pueden trasladar o transpolar los conocimientos obtenidos por ellos a su objeto modelado? ¿Qué podemos aprender de los modelos o cómo conocemos a través de ellos? En relación con estas últimas inquietudes, la posibilidad de transferir o extrapolar la información obtenida a partir del modelo depende de la existencia de similaridades o analogías con las propiedades fundamentales o criterios relevantes del sistema modelado (Rand, 2008). Hasta el momento, las alteraciones psiquiátricas son fenómenos observados únicamente en los seres humanos, o al menos hasta ahora sólo nosotros podemos comunicar, mediante el lenguaje, aquellas características psicológicas y comportamentales que los definen como tales, y las percepciones subjetivas sobre las que se basan. En el proceso de reducción explicativa, sobre simplificación y deconstrucción que hacen las neurociencias de estas psicopatologías humanas, se pierden varios de estos aspectos esenciales que constituyen a las alteraciones psiquiátricas, entre ellas una de las más importantes: el lenguaje que mencionamos recién, sin el cual los fenómenos observados quedan a criterio de la interpretación de quien los quiere estudiar. No es la intención de este trabajo producir ninguna valoración ni juicio sobre la factibilidad o verosimilitud de las hipótesis y teorías elaboradas por los investigadores sobre la etiología y las bases biológicas de cada una de las psicopatologías estudiadas. Sin embargo el análisis, los resultados de dicho análisis y la discusión sobre los modelos animales presentados en esta tesis aquí nos permiten plantear que quedan bastantes dudas sobre la posibilidad de realizar inferencias epistemológicamente validas o extraer conocimientos útiles para la mejor comprensión de la etiologías de las alteraciones psiquiátricas humanas que postulan modelar. Lo que se está poniendo a prueba en los *tests* que se realizan a dichos modelos no parecieran representar las características definitorias de las alteraciones ni por analogía, ni por similaridad, ni por homología, ni por isomorfismo y por lo tanto serían, en el mejor de los casos, modelos de dichas psicopatologías epistemológicamente pobres.

Nuestras últimas reflexiones pueden quedar más claras si lo ejemplificamos con el siguiente caso: queremos entender los mecanismos que subyacen a la posibilidad de vuelo de un avión y utilizamos para ello el modelo de una turbina, me sirve este modelo para entender cómo vuela un avión? Del conocimiento que se obtenga sobre el funcionamiento y propiedades de una turbina a partir de su modelo, ¿se va a poder conocer o entender cómo es que vuela un avión o cómo se mantiene en el aire, o como aterriza, o como dobla, sube o baja? La respuesta es no. Esto es así porque una turbina, o un motor a reacción es tan sólo una parte de algún tipo de avión en particular, es el dispositivo cuya función es la de generar la tracción necesaria

para contrarrestar la resistencia aerodinámica, simplemente un componente al igual que el tren de aterrizaje, los *flaps*, los alerones, los *spoilers* e incluso los instrumentos de control. Un avión es, según la definición de la Organización de Aviación Civil Internacional (OACI), (2006), "un aerodino propulsado por motor, que debe su sustentación en vuelo principalmente a reacciones aerodinámicas ejercidas sobre superficies que permanecen fijas en determinadas condiciones de vuelo" que puede tener o no todas o algunas de las partes nombradas. A partir de esta definición, el modelado de alguna de las partes aisladas que lo componen no puede ser a su vez el modelo de un avión, ni los conocimientos obtenidos a partir de ellos pueden ser extrapolados a entender, conocer o explicar la forma y las causas por las que vuela e un avión si no se tienen en cuenta las características definitorias de un avión.

Los modelos que hemos analizado hasta aquí, y que dan origen a este trabajo se plantean como herramientas que ayudarían a entender las causas biológicas subyacentes a una dada alteración psiquiátrica pero, al igual que en el ejemplo anterior del avión, sólo modelarían algunos síntomas o algunos rasgos comportamentales o fenómenos experimentales que por lo general no son los criterios definitorios, ni del avión en nuestro ejemplo, ni de la clínica en las alteraciones psiquiatricas. Estos comportamientos son surrogantes de algunos síntomas o características no relevantes y definitorios de la psicopatología, es decir, no representarían aquello que hace diferente a una psicopatología de otra.

El caso de los modelos animales para el estudio de la esquizofrenia es, a nuestro criterio y por los motivos recién enumerados, el mejor ejemplo de una problemática epistemológica concerniente a los modelos animales de alteraciones psiquiátricas humanas ya que, en principio al menos, prácticamente ninguno de los modelos existentes en la actualidad representaría las características definitorias de la esquizofrenia tales como alucinaciones o delirios (Tablas 1 y 2). En todos los casos analizados en esta Tesis nos encontramos con que lo que se estaría intentando modelar sería una fracción, una parte, un componente que no parecería representar las características o síntomas relevantes y definitorios de la alteración psiquiátrica modelada.

En nuestra opinión, esta discrepancia entre lo estudiado por las neurociencias y lo definido por la clínica podría deberse a una reducción explicativa entre la definición clínica de las alteraciones psiquiátricas humanas por parte de las neurociencias que provocaría que la conceptualización y construcción del fenómeno que hacen unos y otros de las distintas psicopatologías sea distinta. Es decir, no estarían hablando de los mismo cuando hacen referencia a las alteraciones psiquiátricas en cuestión. Como resultado de esta reducción toda expresión sintomatológica de la psicología humana (y del comportamiento animal) no sería más que un

conjunto de traspiés genéticos y neuronales, que si pudiesen ser identificados, explicarían (y potencialmente resolverían) los fenómenos psicológicos y comportamentales observados. Por otra parte, creemos también que las neurociencias no toman aún conciencia de que se han convertido en una nueva disciplina con un nuevo objeto de estudio (principalmente el funcionamiento del sistema nervioso y el cerebro), y no han desarrollado aún instrumentos epistemológicos y metodológicos particulares. Las investigaciones neurocientíficas de las alteraciones psiquiatricas humanas siguen aplicando mayormente los modelos utilizados en biología, con el reduccionismo metodológico y epistemológico que eso implica, lo que parecería traer aparejadas problematicas para representar aquello que está siendo modelado.

Como forma de seguir avanzando en este campo y no quedar "atrapados" en un laberinto epistemológico-pragmático, un primer paso que sugerimos aquí para el trabajo con modelos desde las neurociencias seria comenzar a aceptar que tienen un objeto de estudio particular y distinto, el sistema nervioso y en especial las funciones superiores del cerebro humano, y que su tratamiento y estudio tambien debe ser particular y distinto. Para ello, se deben desarrollar enfoques y modelos nuevos basados en los nuevos conocimientos y técnicas desarrolladas en la actualidad, que cambien el foco de atención y lo pongan en aquellos fenómenos únicos y especiales que presenta el estudio del cerebro y su funciones emergentes.

Un ejemplo de este posible cambio de enfoque podemos plantearlo para el caso de la esquizofrenia. Si una de las características definitorias de la psicopatología son las alucinaciones de algún tipo o los delirios, queda claro que una rata no nos puede informar sobre lo que percibe o "piensa", pero si se caracterizan bien los circuitos y mecanismos por los que una persona puede tener una alucinación (aquellas producidas por ejemplo por el ácido lisérgico, LSD, sus siglas en inglés), se podría desarrollar un modelo animal que pueda presentar alucinaciones en forma cuantificable y a partir de ese modelo testar las hipótesis planteadas para su etiopatología. (Jardri et al., 2012)

Esto es solo un caso imaginario para ejemplificar el concepto de que las neurociencias tienen herramientas de conocimiento y tecnología para caracterizar con mayor exactitud los fenómenos que estudia, reformular sus modelos y sus aproximaciones a su objeto de estudio y de esta forma poder seguir avanzando en la comprensión de una de las áreas científicas con mayor potencial en este momento.

CAPÍTULO IX: Conclusiones

A partir del análisis realizado a los trabajos sobre modelos animales concluimos que:

El reduccionismo explicativo de la relación a) entre las neurociencias y clínica trae aparejado cierta negación de la definición de la patología por la cual las entidades existentes para las neurociencias no serían las definiciones de las psicopatologías en sí, sino un conjunto de áreas cerebrales, circuitos neuronales, receptores y neuroreceptores, genes y moléculas alteradas, falladas o inexistentes.

Como consecuencia de esta negación, los fenómenos que estudian y analizan los investigadores no serían los síntomas definitorios de la alteración psiquiátrica sino un grupo de endofenotípos y fenómenos experimentales asociados a ella. De este modo los modelos animales no cumplirían con la función de representación de las características relevantes que diferencian una psicopatología de otra, función primordial en los modelos científicos.

Esto significa que si bien las hipótesis y teorías planteadas para explicar la etiología y las bases biológicas de las alteraciones psiquiátricas podrían ser correctas, dichas hipótesis no podrían ser verificadas ni refutadas mediante los modelos animales utilizados, ya que las variables sobre las que trabajan los modelos de las neurociencias no se corresponden con los fenómenos definidos por la clínica.

A partir de todo lo señalado, el conocimiento sobre la etiología, los mecanismos o las causas anatomofisiológicas obtenidos a partir de la utilización de estos modelos animales de alteraciones psiquiátricas no sería epistemológicamente relevante, y por ello su utilidad clínica, farmacológica o terapéutica sería altamente cuestionable.

Nuestra propuesta con vistas al futuro de los modelos animales de alteraciones psiquiátricas es comenzar a aceptar que las funciones superiores del cerebro humano deberían ser estudiadas en una forma nueva y distinta que tenga en cuenta las particularidades y unicidad de su objeto de estudio. Para poder otorgarle solidez epistémica al conocimiento de las bases biológicas de estos fenómenos humanos, las neurociencias deben desarrollar enfoques y modelos nuevos apoyados en los conocimientos y tecnologías disponibles en la actualidad, que cambien el foco de atención y lo pongan en aquellos fenómenos únicos y especiales que presenta el cerebro y la psicología humanas, y que involucren y tengan en cuenta sus características relevantes.

Bibliografía

Abi-Dargham, A., y Moore, H. (2003). Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. The Neuroscientist, 9(5), 404-416.

Accorinti, H., (2015). Cap. 3: ¿Qué nos dicen los modelos científicos?, En Fronteras del determinismo científico: filosofíaFilosofía y ciencias en diálogo. Vanney, C. E. y Lombardi, O. (Eds.). Biblioteca Nueva, Madrid. 2015.

Adan, R. A. H., Hillebrand, J. J. G., Danner, U. N., Cano, S. C., Kas, M. J. H., y Verhagen, L. A. W. (2010). Neurobiology driving hyperactivity in activity-based anorexia. In Behavioral neurobiology of eating disorders (pp. 229-250). Springer Berlin Heidelberg.

Akbarian, S., y Huang, H. S. (2006). Molecular and cellular mechanisms of altered GAD1/GAD67 expression in schizophrenia and related disorders. Brain research reviews, 52(2), 293-304.

Allen, N. C., Bagade, S., McQueen, M. B., Ioannidis, J. P., Kavvoura, F. K., Khoury, M. J., ... y Bertram, L. (2008). Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. Nature genetics, 40(7), 827-834..

American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR fourth edition (text revision).

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub.

Aminoff M. J., Boller F. and Swaab D. F., (2012). Neurobiology of Psychiatric Disorders. In Handbook of Clinical Neurology. Volume 106, Pages 2-760.

Anisman, H., y Merali, Z. (2003). Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. Annals of medicine, 35(1), 2-11.

Arguello, P. A., y Gogos, J. A. (2006). Modeling madness in mice: one piece at a time. Neuron, 52(1), 179-196.

Bach, M. E., Simpson, E. H., Kahn, L., Marshall, J. J., Kandel, E. R., y Kellendonk, C. (2008). Transient and selective overexpression of D2 receptors in the striatum causes persistent deficits in conditional associative learning. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(41), 16027-16032.

Bailer-Jones, D. M. (2003). When scientific models represent. International Studies in the Philosophy of Science, 17(1), 59-74.

Barinaga, M. (1994). From fruit flies, rats, mice: evidence of genetic influence. Science (New York, NY), 264(5166), 1690.

Belzung, C., y Lemoine, M. (2011). Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. Biology of mood y anxiety disorders, 1(1), 1.

Beynen, A. C., Gärtner, K., y Van Zutphen, L. F. M. (2001). Standardization of animal experimentation. Principles of Laboratory Animal Science: A Contribution to the Humane Use and Care of Animals and to the Quality of Experimental Results. 2nd edn. Amsterdam: Elsevier, 103-10.

Bickle, J., Mandik, P. and Landreth, A., (Summer 2012 Edition) "The Philosophy of Neuroscience", The Stanford Encyclopedia of Philosophy, Edward N. Zalta (ed.)

Bock, J., Breuer, S., Poeggel, G., y Braun, K. (2016). Early life stress induces attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)-like behavioral and brain metabolic dysfunctions: functional imaging of methylphenidate treatment in a novel rodent model. Brain Structure and Function, 1-16.

Boeree, C. G. (2000). The history of psychology. Shippensburg, Penn: C. George Boeree.

Brady, A. M., Saul, R. D., y Wiest, M. K. (2010). Selective deficits in spatial working memory in the neonatal ventral hippocampal lesion rat model of schizophrenia. Neuropharmacology, 59(7), 605-611.

Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R. M., y Frangou, S. (2004). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. Schizophrenia research, 70(2), 315-329.

Braillard, P. A., y Malaterre, C. (2015). Explanation in biology: An enquiry into the diversity of explanatory patterns in the life sciences (Vol. 11). Springer.

Breidbach, O. (2001). The origin and development of the neurosciences. Theory and Method in the Neurosciences, University of Pittsburgh Press, Pittsburgh, PA, 7-29.

Brenner, C. A., Sporns, O., Lysaker, P. H., y O'Donnell, B. F. (2003). EEG synchronization to modulated auditory tones in schizophrenia, schizoaffective disorder, and schizotypal personality disorder. American Journal of Psychiatry.

Brigandt, I. (2013a). Explanation in biology. Reduction, pluralism, and explanatory aims. Science & Education, 22, 69–91.

Brigandt, I. (2013b). Intelligent design and the nature of science: Philosophical and pedagogical points. In K. Kampourakis (Ed.), Philosophical issues in biology education (pp. 205–238). Dordrecht: Springer.

Brown, A. S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. Progress in neurobiology, 93(1), 23-58.

Buchanan, R. W., Davis, M., Goff, D., Green, M. F., Keefe, R. S., Leon, A. C., ... y Fenton, W. (2005). A summary of the FDA-NIMH-MATRICS workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 31(1), 5-19.

Bunge, M. (1969). La investigación científica, Barcelona: Ariel.

Bunge, M., (1973). La ciencia, su método y su filosofíaFilosofía. Paidós.

Calabrese, E. J. (1991). Principles of animal extrapolation. CRC Press.

Caponi S., (2014). Locos y degenerados. Una genealogía de la psiquiatríaPsiquiatría ampliada. Buenos Aires. Ed. Lugar

Caponi, G., (2004). El reduccionismo en la biología contemporánea. Signos Filosóficos, Vol. VI.

Carlsson, A., y Lindqvist, M. (1963). Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. Acta pharmacologica et toxicologica, 20(2), 140-144.

Cepeda, C., Hurst, R. S., Altemus, K. L., Flores-Hernandez, J., Calvert, C. R., Jokel, E. S., ... y Levine, M. S. (2001). Facilitated glutamatergic transmission in the striatum of D2 dopamine receptor-deficient mice. Journal of Neurophysiology, 85(2), 659-670.

Chadman, K. K., Yang, M. y Crawley, J.N., (2009). Criteria for validating mouse models of psychiatric diseases. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 150B, 1–11.

Chalmers, A. F., Sedeño, E. P., y Villate, J. A. P. (2000). ¿ Qué es esa cosa llamada ciencia? Siglo XXI de España.

Chin, C. L., Curzon, P., Schwartz, A. J., O'Connor, E. M., Rueter, L. E., Fox, G. B., ... y Basso, A. M. (2011). Structural abnormalities revealed by magnetic resonance imaging in rats prenatally exposed to methylazoxymethanol acetate parallel cerebral pathology in schizophrenia. Synapse, 65(5), 393-403.

Chowdhury, T. G., Chen, Y. W., y Aoki, C. (2015). Using the activity-based anorexia rodent model to study the neurobiological basis of anorexia nervosa. Journal of visualized experiments: JoVE, (104).

Churchland, P. S. (1986). Neurophilosophy: Toward a unified science of the mind-brain. MIT press.

Conn, P. M. (2007). Sourcebook of models for biomedical research. Springer Science y Business Media.

Conn, P. M. (Ed.). (2013). Animal models for the study of human disease. Academic Press.

Connan, F., Campbell, I. C., Katzman, M., Lightman, S. L., y Treasure, J. (2003). A neurodevelopmental model for anorexia nervosa. Physiology y behavior, 79(1), 13-24.

Coyle, J. T. (2004). The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause?. Biochemical pharmacology, 68(8), 1507-1514.

Coyle, J. T., y Konopask, G. T. (2012). The neurochemistry of schizophrenia. Basic Neurochemistry, 8th edition, ST Brady, GJ Siegel, R. Wayne Albers, and DL Price, eds.(Amsterdam: Elsevier), 1000-1011.

Creese, I., Burt, D. R., y Snyder, S. H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science, 192(4238), 481-483.

Cryan J. F., Holmes A., 2005 - The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. Nat Rev Drug Discov.;4(9):775-90.

Da Costa, N., y French, S. (2000). Models, theories, and structures: Thirty years on. Philosophy of Science, S116-S127.

Davidson LL, Heinrichs RW. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. Psychiatry Res . 2003 Feb 15 ; 122(2):69-87

Donaldson, Z. R., y Hen, R. (2015). From psychiatric disorders to animal models: A bidirectional and dimensional approach. Biological psychiatry, 77(1), 15-21.

Dunn, A. J., Swiergiel, A. H., y de Beaurepaire, R. (2005). Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies?. Neuroscience y Biobehavioral Reviews, 29(4), 891-909.

Elmer, G. I., Sydnor, J., Guard, H., Hercher, E., y Vogel, M. W. (2004). Altered Prepulse inhibition in rats treated prenatally with the antimitotic Ara-C: an animal model for sensorimotor gating deficits in schizophrenia. Psychopharmacology, 174(2), 177-189.

Engel, A. K., Fries, P., y Singer, W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top–down processing. Nature Reviews Neuroscience, 2(10), 704-716.

Escorihuela, R. M., y Fernández-Teruel, A. (1998). Modelos animales en psicopatología y psicofamacología: del análisis experimental de la conducta a la neurogenética. PsicologíaPsicología conductual, 6(1), 165-191.

Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., y Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological psychiatry, 57(11), 1313-1323.

Featherstone, R. E., Kapur, S., y Fletcher, P. J. (2007). The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 31(8), 1556-1571.

Featherstone, R. E., Rizos, Z., Kapur, S., y Fletcher, P. J. (2008). A sensitizing regimen of amphetamine that disrupts attentional set-shifting does not disrupt working or long-term memory. Behavioural brain research, 189(1), 170-179.

Feifel, D. and Shilling, P. D. (2013). Chapter 30 - Modeling Schizophrenia in Animals, In Animal Models for the Study of Human Disease, edited by P. Michael Conn, Academic Press, Boston, 2013, Pages 727-755

Fernando, A. B. P., y Robbins, T. W. (2011). Animal models of neuropsychiatric disorders. Annual review of clinical psychology, 7, 39-61.

Flagstad, P., Mørk, A., Glenthøj, B. Y., Van Beek, J., Michael-Titus, A. T., y Didriksen, M. (2004). Disruption of Neurogenesis on Gestational Day 17 in the Rat Causes Behavioral Changes Relevant to Positive and Negative Schizophrenia Symptoms and Alters... Neuropsychopharmacology, 29(11).

Flynn, S. W., Lang, D. J., Mackay, A. L., Goghari, V., Vavasour, I. M., Whittall, K. P., ... y Falkai, P. (2003). Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins. Molecular psychiatry, 8(9), 811-820.

Fone, K. C., y Porkess, M. V. (2008). Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents—relevance to developmental neuropsychiatric disorders. Neuroscience y Biobehavioral Reviews, 32(6), 1087-1102.

Fonio, E., Golani, I., y Benjamini, Y. (2012). Measuring behavior of animal models: faults and remedies. Nature methods, 9(12), 1167-1170.

Foucault, M. (1967). Historia de la locura en la época clásica. México: Fondo de cultura económica.

Foucault, M., Ewald, F., Fontana, A., Marchetti, V., y Salomoni, A. (1999). Les Anormaux Cours au Collège de France.

Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E., y Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. Science, 291(5508), 1560-1563.

Frigg, R. (2002). Models and representation: Why structures are not enough. Measurement in Physics and Economics Discussion Paper Series. London: London School of Economics.

Frigg, R. (2006). Scientific representation and the semantic view of theories. Theoria. Revista de Teoría, Historia y Fundamentos de la Ciencia, 21(1), 49-65.

Frigg, R. and Hartmann, S., (Fall 2012 Edition) Models in Science in: The Stanford Encyclopedia of Philosophy, Edward N. Zalta (ed.)

Gallinat, J., Winterer, G., Herrmann, C. S., y Senkowski, D. (2004). Reduced oscillatory gamma-band responses in unmedicated schizophrenic patients indicate impaired frontal network processing. Clinical Neurophysiology, 115(8), 1863-1874.

Gelfert, A. (2011). Model-based representation in scientific practice: New perspectives. Studies in History and Philosophy of Science Part A, 42(2), 251-252.

Gerdeman, G., y Lovinger, D. M. (2001). CB1 cannabinoid receptor inhibits synaptic release of glutamate in rat dorsolateral striatum. Journal of Neurophysiology, 85(1), 468-471.

Geyer, M. A., y Ellenbroek, B. (2003). Animal behavior models of the mechanisms underlying antipsychotic atypicality. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 27(7), 1071-1079.

Giere, R., (1988), Explaining Science: A Cognitive Approach. Chicago: University of Chicago Press.

Giere, R., (2004), "How Models Are Used to Represent Reality", Philosophy of Science 71, Supplement, S742–752

Giovanoli S., Engler H., Engler A., Richetto J., Feldon J., Riva M. A., Schedlowski M., Meyer U. (2016) Preventive effects of minocycline in a neurodevelopmental two-hit model with relevance to schizophrenia. Transl Psychiatry, (6), 1 – 9.

Glahn, D. C., Curran, J. E., Winkler, A. M., Carless, M. A., Kent, J. W., Charlesworth, J. C., ... y Moses, E. K. (2012). High dimensional endophenotype ranking in the search for major depression risk genes. Biological psychiatry, 71(1), 6-14.

Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E., y Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. Human brain mapping, 25(1), 60-69.

Glover, J. C., Boulland, J. L., Halasi, G., y Kasumacic, N. (2010). Chimeric animal models in human stem cell biology. ILAR journal, 51(1), 62-73.

Gold I., (2006) - Philosophy of Neuroscience. Encyclopedia of Cognitive Science.

Gold I., Roskies A. L., (2008) - Philosophy of Neuroscience. The Oxford Handbook of Philosophy of Biology. Edited by Michael Ruse

Gold, I., y Stoljar, D. (1999). A neuron doctrine in the philosophy of neuroscience. Behavioral and Brain Sciences, 22(05), 809-830.

Gottesman, I. I., y Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. American Journal of Psychiatry, 160(4), 636-645.

Gottesman, I. I., y McGue, M. (2015). Endophenotype. The Encyclopedia of Clinical Psychology.

Gottesman, I. I., y Shields, J. (1972). A polygenic theory of schizophrenia. International Journal of Mental Health, 1(1-2), 107-115.

Goudie, A. J. (Eds) Psychoactive Drugs: Tolerance and Sensitization. Humana Press, New Jersey, in press.

Gourevitch, R., Rocher, C., Le Pen, G., Krebs, M. O., y Jay, T. M. (2004). Working memory deficits in adult rats after prenatal disruption of neurogenesis. Behavioural pharmacology, 15(4), 287-292.

Grant Steen, R., Mull, C., Mcclure, R., Hamer, R. M., y Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. British journal of psychiatry, 188 (Jun), 510-518.

Gray, J. A., Feldon, J., Rawlins, J. N. P., Hemsley, D. R., y Smith, A. D. (1991). The neuropsychology of schizophrenia. Behavioral and Brain Sciences, 14(01), 1-20.

Gray, N. S., Pilowsky, L. S., Gray, J. A., y Kerwin, R. W. (1995). Latent inhibition in drug naive schizophrenics: relationship to duration of illness and dopamine D2 binding using SPET. Schizophrenia research, 17(1), 95-107.

Green, J., Charman, T., Pickles, A., Wan, M. W., Elsabbagh, M., Slonims, V., ... y Jones, E. J. (2015). Parent-mediated intervention versus no intervention for infants at high risk of autism: a parallel, single-blind, randomised trial. The Lancet Psychiatry, 2(2), 133-140.

Green, M. F., Kern, R. S., y Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. Schizophrenia research, 72(1), 41-51.

Greenspan, R. J. (1995). Understanding the genetic construction of behavior. Scientific American, 272, 72-78.

Hall, J. C. (1994). The mating of a fly. Science, 264(5166), 1702-1714.

Hall, J. F., y Hanford, P. V. (1954). Activity as a function of a restricted feeding schedule. Journal of comparative and physiological psychology, 47(5), 362.

Harrison, P. J., y Law, A. J. (2006). Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. Biological psychiatry, 60(2), 132-140.

Hashimoto, T., Volk, D. W., Eggan, S. M., Mirnics, K., Pierri, J. N., Sun, Z., ... y Lewis, D. A. (2003). Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. The Journal of Neuroscience, 23(15), 6315-6326.

Hau, J. (2008). Animal models for human diseases. In Sourcebook of Models for Biomedical Research (pp. 3-8). Humana Press.

Hau, J., y Schapiro, S. J. (Eds.). (2002). Handbook of laboratory animal science: essential principles and practices (Vol. 1). CRC press.

Hau, J., y Van Hoosier, G. L. . (Eds.). (2002). Animal models. Handbook of Laboratory Animal Sience: Animal Models, 1-9. (Vol. 2). CRC press.

Heinrichs, R. W. (2005). The primacy of cognition in schizophrenia. American Psychologist, 60(3), 229.

Held, J. R. (1983). Appropriate animal models. Annals of the New York Academy of Sciences, 406(1), 13-19.

Hinshaw, S. P. (2006). The mark of shame: Stigma of mental illness and an agenda for change. Oxford University Press.

Ho, B. C., Andreasen, N. C., Nopoulos, P., Arndt, S., Magnotta, V., y Flaum, M. (2003). Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. Archives of general Psychiatry, 60(6), 585-594.

Hof, P. R., Haroutunian, V., Friedrich, V. L., Byne, W., Buitron, C., Perl, D. P., y Davis, K. L. (2003). Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. Biological psychiatry, 53(12), 1075-1085.

Howard, M. W., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Madsen, J. R., Lisman, J., Aschenbrenner-Scheibe, R., ... y Kahana, M. J. (2003). Gamma oscillations correlate with working memory load in humans. Cerebral cortex, 13(12), 1369-1374.

Hradetzky, E., Sanderson, T. M., Tsang, T. M., Sherwood, J. L., Fitzjohn, S. M., Lakics, V., ... y Harris, L. W. (2012). The methylazoxymethanol acetate (MAM-E17) rat model: molecular and functional effects in the hippocampus. Neuropsychopharmacology, 37(2), 364-377.

Huang, J. Y., Tian, Y., Wang, H. J., Shen, H., Wang, H., Long, S., ... y Tao, R. R. (2016). Functional Genomic Analyses Identify Pathways Dysregulated in Animal Model of Autism. CNS Neuroscience y Therapeutics.

Hughes, R. I. (1997). Models and representation. Philosophy of science, S325-S336.

Hyman, S. E. (2007). Can neuroscience be integrated into the DSM-V? Nature Reviews Neuroscience, 8(9), 725-732.

Hyman, S. E. (2008). A glimmer of light for neuropsychiatric disorders. Nature, 455(7215), 890-893.

Hyman, S. E. (2010). The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. Annual review of clinical psychology, 6, 155-179.

Ishiyama, T., Tokuda, K., Ishibashi, T., Ito, A., Toma, S., y Ohno, Y. (2007). Lurasidone (SM-13496), a novel atypical antipsychotic drug, reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the rat passive-avoidance test. European journal of pharmacology, 572(2), 160-170.

Jaaro-Peled, H. (2009). Gene models of schizophrenia: DISC1 mouse models. Progress in brain research, 179, 75-86.

Jaaro-Peled, H., Hayashi-Takagi, A., Seshadri, S., Kamiya, A., Brandon, N. J., y Sawa, A. (2009). Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1–ErbB4 and DISC1. Trends in neurosciences, 32(9), 485-495.

Javitt, D. C., y Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am J Psychiatry, 148(10), 1301-1308.

Jentsch, J. D., y Roth, R. H. (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology, 20(3), 201-225.

Johansen, J. E., Fischer, H., Arvidsson, S., Hökfelt, T., y Schalling, M. (2003). Approaches to anorexia in rodents: focus on the anx/anx mouse. European journal of pharmacology, 480(1), 171-176.

John, B., y Lewis, K. R. (1966). Chromosome variability and geographic distribution in insects. Science, 152(3723), 711-721.

Jones, C. A., Watson, D. J. G., y Fone, K. C. F. (2011). Animal models of schizophrenia. British journal of pharmacology, 164(4), 1162-1194.

Jardri, R., Cachia, A., Thomas, P., y Pins, D. (Eds.). (2012). The neuroscience of hallucinations. Springer Science y Business Media.

Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science, 294(5544), 1030-1038.

Kapur, S., y Remington, G. (2001). Dopamine D 2 receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. Biological psychiatry, 50(11), 873-883.

Karasawa, J. I., Hashimoto, K., y Chaki, S. (2008). D-Serine and a glycine transporter inhibitor improve MK-801-induced cognitive deficits in a novel object recognition test in rats. Behavioural brain research, 186(1), 78-83.

Karlsgodt, K. H., Robleto, K., Trantham-Davidson, H., Jairl, C., Cannon, T. D., Lavin, A., y Jentsch, J. D. (2011). Reduced dysbindin expression mediates N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction and impaired working memory performance. Biological psychiatry, 69(1), 28-34.

Kas, M. J., Kahn, R. S., Collier, D. A., Waddington, J. L., Ekelund, J., Porteous, D. J., ... y Hovatta, I. (2011). Translational neuroscience of schizophrenia: seeking a meeting of minds between mouse and man. Science translational medicine, 3(102).

Katsel, P., Davis, K. L., y Haroutunian, V. (2005). Variations in myelin and oligodendrocyte-related gene expression across multiple brain regions in schizophrenia: a gene ontology study. Schizophrenia research, 79(2), 157-173.

Kazdoba, T. M., Leach, P. T., Yang, M., Silverman, J. L., Solomon, M., y Crawley, J. N. (2015). Translational Mouse Models of Autism: Advancing Toward Pharmacological Therapeutics.

Kegeles, L. S., Abi-Dargham, A., Zea-Ponce, Y., Rodenhiser-Hill, J., Mann, J. J., Van Heertum, R. L., ... y Laruelle, M. (2000). Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. Biological psychiatry, 48(7), 627-640.

Kellendonk, C., Simpson, E. H., Polan, H. J., Malleret, G., Vronskaya, S., Winiger, V., ... y Kandel, E. R. (2006). Transient and selective overexpression of dopamine D2 receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. Neuron, 49(4), 603-615.

Kim, J. S., Kornhuber, H. H., Schmid-Burgk, W., y Holzmüller, B. (1980). Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. Neuroscience letters, 20(3), 379-382.

Kim, J., Park, H., Yu, S. L., Jee, S., Cheon, K. A., Song, D. H., ... y Kang, J. (2016). Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on spontaneously hypertensive rats, an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder. International Journal of Developmental Neuroscience.

Klenotich, S. J., Ho, E. V., McMurray, M. S., Server, C. H., y Dulawa, S. C. (2015). Dopamine D2/3 receptor antagonism reduces activity-based anorexia. Translational psychiatry, 5(8), e613.

Klimovsky, G. (1997). Las desventuras del conocimiento científico. Una introducción a la epistemología. AZ editora. Buenos Aires.

Klimovsky, G., y Boido, G. (2005). Las desventuras del conocimiento matemático: FilosofíaFilosofía de la matemática una introducción. Buenos Aires: AZ.

Knuuttila, T. (2011). Modelling and representing: An artefactual approach to model-based representation. Studies in History and Philosophy of Science Part A, 42(2), 262-271.Koch, M. (2006). Chapter 8 - Animal Models of Schizophrenia. In: Animal models of neuropsychiatric diseases. Koch, M. (Ed.). World Scientific.

Koch, M. (Ed.). (2006). Animal models of neuropsychiatric diseases. World Scientific.

Konick, L. C., y Friedman, L. (2001). Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. Biological psychiatry, 49(1), 28-38.

Konopaske, G.T., y Coyle, J.T (2015). Chapter 39 - Schizophrenia, In: Neurobiology of Brain Disorders, edited by Michael J. Zigmond, Lewis P. RowlandJoseph T. Coyle, Academic Press, San Diego, 2015, Pages 639-654

Koob, G.F., Zimmer, A. (2012). Chapter 9 - Animal models of psychiatric disorders, In: Michael J. Aminoff, François Boller and Dick F. Swaab, Editor(s), Handbook of Clinical Neurology, Elsevier, 2012, Volume 106, Pages 137-166

Krishnan, V., y Nestler, E. J. (2011). Animal models of depression: molecular perspectives. In Molecular and Functional Models in Neuropsychiatry (pp. 121-147). Springer Berlin Heidelberg.

Kroll, J.; Bachrach, B. (1984). Sin and mental illness in the Middle Ages. Psychological Medicine 14 (3): 507–514.

Krueger, D. D., Howell, J. L., Hebert, B. F., Olausson, P., Taylor, J. R., y Nairn, A. C. (2006). Assessment of cognitive function in the heterozygous reeler mouse. Psychopharmacology, 189(1), 95-104.

Krystal, J. H., Karper, L. P., Seibyl, J. P., Freeman, G. K., Delaney, R., Bremner, J. D., ... y Charney, D. S. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Archives of general psychiatry, 51(3), 199-214.

Kukla, A. (1998). Studies in scientific realism.

Lahti, A. C., Koffel, B., LaPorte, D., y Tamminga, C. A. (1995). Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. Neuropsychopharmacology, 13(1), 9-19.

Laruelle, M., Kegeles, L. S., y Abi-Dargham, A. (2003). Glutamate, dopamine, and schizophrenia. Annals of the New York Academy of Sciences, 1003(1), 138-158.

Le Pen, G., Jay, T. M., y Krebs, M. O. (2011). Effect of antipsychotics on spontaneous hyperactivity and hypersensitivity to MK-801-induced hyperactivity in rats prenatally exposed to methylazoxymethanol. Journal of Psychopharmacology, 25(6), 822-835.

Lee, S. M., Kim, B. K., Kim, T. W., Ji, E. S., y Choi, H. H. (2016). Music application alleviates short-term memory impairments through increasing cell proliferation in the hippocampus of valproic acid-induced autistic rat pups. Journal of Exercise Rehabilitation, 12(3), 148.

Legrand, R., Lucas, N., Breton, J., Azhar, S., do Rego, J. C., Déchelotte, P., ... y Fetissov, S. O. (2016). Ghrelin treatment prevents development of activity based anorexia in mice. European Neuropsychopharmacology, 26(6), 948-958.

Leung, M. D., y Psych, C. M. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. Acta Psychiatrica Scandinavica, 101(401), 3-38.

Lewis, D. A., Glantz, L. A., Pierri, J. N., y Sweet, R. A. (2003). Altered cortical glutamate neurotransmission in schizophrenia. Annals of the New York Academy of Sciences, 1003(1), 102-112.

Lewis, D. A., Hashimoto, T., y Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. Nature Reviews Neuroscience, 6(4), 312-324.

Lewis, D. A., y Gonzalez-Burgos, G. (2006). Pathophysiologically based treatment interventions in schizophrenia. Nature medicine, 12(9), 1016-1022.

Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., ... y Severe, J. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. New England Journal of Medicine, 353(12), 1209-1223.

Lipska, B. K., Al-Amin, H. A., y Weinberger, D. R. (1998). Excitotoxic lesions of the rat medial prefrontal cortex: effects on abnormal behaviors associated with neonatal hippocampal damage. Neuropsychopharmacology, 19(6), 451-464.

Lipska, B. K., Jaskiw, G. E., y Weinberger, D. R. (1993). Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. Neuropsychopharmacology, 9(1), 67-75.

Lipska, B. K., y Weinberger, D. R. (2000). To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. Neuropsychopharmacology, 23(3), 223-239.

Lombardi, O. (2010). Los modelos como mediadores entre teoría y realidad. Modelos científicos. Buenos Aires: Editorial Lugar, 83-94.

Mabunga, D. F. N., Gonzales, E. L. T., Kim, J. W., Kim, K. C., y Shin, C. Y. (2015). Exploring the Validity of Valproic Acid Animal Model of Autism. Experimental neurobiology, 24(4), 285-300.

Macedo, C. E., Angst, M. J., Gobaille, S., Schleef, C., Guignard, B., Guiberteau, T., ... y Sandner, G. (2012). Prefrontal dopamine release and sensory-specific satiety altered in rats with neonatal ventral hippocampal lesions. Behavioural brain research, 231(1), 97-104.

Machamer, P. K., Grush, R., y McLaughlin, P. (Eds.). (2001). Theory and Method in the Neurosciences. University of Pittsburgh Pre.

Madra, M. y Zeltse, L. M. (2016). BDNF-Val66Met variant and adolescent stress interact to promote susceptibility to anorexic behavior in mice. Translational Psychiatry, 6, e776

Malenka, R. C., Nestler, E. J., y Hyman, S. E. (2009). Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience.

Manahan Vaughan, D., von Haebler, D., Winter, C., Juckel, G., y Heinemann, U. (2008). A single application of MK801 causes symptoms of acute psychosis, deficits in spatial memory, and impairment of synaptic plasticity in rats. Hippocampus, 18(2), 125-134.

Mann, C. C. (1994). Behavioral genetics in transition. Science 17 Jun 1994: Vol. 264, Issue 5166, pp. 1686-1689.

Mayer, E. (1988). Toward a new philosophy of biology. Harvard University.

Mehta-Raghavan, N. S., Wert, S. L., Morley, C., Graf, E. N., y Redei, E. E. (2016). Nature and nurture: environmental influences on a genetic rat model of depression. Translational Psychiatry, 6(3), e770.

Mei, L., y Xiong, W. C. (2008). Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. Nature Reviews Neuroscience, 9(6), 437-452.

Miller, G. A., y Rockstroh, B. (2013). Endophenotypes in psychopathology research: where do we stand?. Annual Review of Clinical Psychology, 9, 177-213.

Millon, T. (2004). Masters of the mind: Exploring the story of mental illness from ancient times to the new millennium. John Wiley y Sons.

Mohammed, H. S. (2016). Transcranial low-level infrared laser irradiation ameliorates depression induced by reserpine in rats. Lasers in Medical Science, 1-6.

Moises, H. W., Zoega, T., y Gottesman, I. I. (2002). The glial growth factors deficiency and synaptic destabilization hypothesis of schizophrenia. BMC psychiatry, 2(1), 1.

Moore, H., Jentsch, J. D., Ghajarnia, M., Geyer, M. A., y Grace, A. A. (2006). A neurobehavioral systems analysis of adult rats exposed to methylazoxymethanol acetate on E17: implications for the neuropathology of schizophrenia. Biological psychiatry, 60(3), 253-264.

Morel, B. A. (1857). Traité des dégénérescences physiques, intellectuelles et morales de l'espèce humaine et des causes qui produisent ces variétés maladives. JB Baillière.

Morris, J. A. (2009). Zebrafish: a model system to examine the neurodevelopmental basis of schizophrenia. Progress in brain research, 179, 97-106.

Nagel E., (2006) – La reducción de teorías. En Nagel, E. – La estructura de la ciencia. Ed. Paidós, Buenos Aires, 2006.

Narendran, R., Frankle, W. G., Keefe, R., Gil, R., Martinez, D., Slifstein, M., ... y Khenissi, L. (2005). Altered prefrontal dopaminergic function in chronic recreational ketamine users. American Journal of Psychiatry.

Nasser, M. (1987). Psychiatry in ancient Egypt. Bulletin of the Royal College of Psychiatrists, 11, 420-422.

Nestler, E. J., y Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. Nature neuroscience, 13(10), 1161-1169.

Ng, M. Y. M., Levinson, D. F., Faraone, S. V., Suarez, B. K., DeLisi, L. E., Arinami, T., ... y Escamilla, M. (2009). Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. Molecular psychiatry, 14(8), 774-785.

Obiols, J. E., y Carulla, M. (1998). Bases biológicas de la esquizofrenia: Aspectos neuroquímicos y neuroanatómicos. PsicologíaPsicología Conductual, 6(1), 5-27.

Olexová, L., Štefánik, P., y Krškova, L. (2016). Increased anxiety-like behaviour and altered GABAergic system in the amygdala and cerebellum of VPA rats—An animal model of autism. Neuroscience Letters, 629, 9-14.

Overmier, J., y Burke, P. D. (1992). Animal models of human pathology: A bibliography of a quarter century of behavioral research, 1967–1992. American Psychological Association.

Ozonoff, S., Iosif, A. M., Baguio, F., Cook, I. C., Hill, M. M., Hutman, T., ... y Steinfeld, M. B. (2010). A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. Journal of the American Academy of Child y Adolescent Psychiatry, 49(3), 256-266.

Papaleo, F., Yang, F., Garcia, S., Chen, J., Lu, B., Crawley, J. N., y Weinberger, D. R. (2010). Dysbindin-1 modulates prefrontal cortical activity and schizophrenia-like behaviors via dopamine/D2 pathways. Molecular psychiatry.

Patterson, P. H. (2011). Modeling autistic features in animals. Pediatric research, 69, 34R-40R.

Pedersen, M. L. H., Hansen, P. E. B., y Wegener, G. (2013). Transcranial magnetic stimulation in the FSL/FRL genetic rat model of depression. In Psykiatriens 8. forskningsdag 2013.

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

Perring, C. (Spring 2010 Edition) Mental Illness, The Stanford Encyclopedia of Philosophy, Edward N. Zalta (ed.)

Pietersen, C. Y., Bosker, F. J., Doorduin, J., Jongsma, M. E., Postema, F., Haas, J. V., ... y den Boer, J. A. (2007). An animal model of emotional blunting in schizophrenia. PLoS One, 2(12), e1360.

Pigliucci, M. (2008). The borderlands between science and philosophy: an introduction. The Quarterly review of biology, 83(1), 7-15.

Porter, R. (2002). Madness: A brief history. Oxford University Press.

Qin, D. D., Rizak, J., Feng, X. L., Yang, S. C., Lü, L. B., Pan, L., ... y Hu, X. T. (2016). Prolonged secretion of cortisol as a possible mechanism underlying stress and depressive behaviour. Scientific Reports, 6.

Qin, D., Rizak, J., Chu, X., Li, Z., Yang, S., Lü, L., ... y Yin, Y. (2015). A spontaneous depressive pattern in adult female rhesus macaques. Scientific reports, 5.

Rand, M. S. (2008). Selection of biomedical animal models. In Sourcebook of models for biomedical research (pp. 9-15). Humana Press.

Ritsner M. S., editor. (Ed.). (2009). The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes, Vol. 4 Frankfurt: Springer

Roncada, P., Bortolato, M., Frau, R., Saba, P., Flore, G., Soggiu, A., ... y Devoto, P. (2009). Gating deficits in isolation-reared rats are correlated with alterations in protein expression in nucleus accumbens. Journal of neurochemistry, 108(3), 611-620.

Rosenberg, R. N., y Pascual, J. M. (Eds.). (2014). Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease. Elsevier.

Roth, M. (1986). The Reality of Mental Illness. Cambridge University Press.

Saha, S., Chant, D., Welham, J., y McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med, 2(5), e141.

Salgado, J. V., y Sandner, G. (2013). A critical overview of animal models of psychiatric disorders: challenges and perspectives. Revista Brasileira de Psiquiatria, 35, S77-S81.

Sarter, M., Martinez, V., y Kozak, R. (2009). A neurocognitive animal model dissociating between acute illness and remission periods of schizophrenia. Psychopharmacology, 202(1-3), 237-258.

Schaffner, K. F. (2001). Extrapolation from Animal Models. Theory and method in the neurosciences, 200.

Schwartz, G. J., y Zeltser, L. M. (2013). Functional organization of neuronal and humoral signals regulating feeding behavior. Annual review of nutrition, 33, 1.

Seeman, P., y Lee, T. (1975). Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. Science, 188(4194), 1217-1219.

Seibt K. J., Piato A. L., Da Luz Oliveira R., Capiotti K. M., Vianna M. R., Bonan C. D. (2011). Antipsychotic drugs reverse MK-801-induced cognitive and social interaction deficits in zebrafish (Danio rerio). Behav. Brain Res. 224 135–139

Seibt, K. J., da Luz Oliveira, R., Zimmermann, F. F., Capiotti, K. M., Bogo, M. R., Ghisleni, G., y Bonan, C. D. (2010). Antipsychotic drugs prevent the motor hyperactivity induced by psychotomimetic MK-801 in zebrafish (Danio rerio). Behavioural brain research, 214(2), 417-422.

Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., y McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophrenia research, 49(1), 1-52.

Shinoda, Y., SadakaTa, T., y Furuichi, T. (2013). Animal models of autism spectrum disorder (ASD): a synaptic-level approach to autistic-like behavior in mice. Experimental animals, 62(2), 71-78.

Siegfried, Z., Berry, E. M., Hao, S., y Avraham, Y. (2003). Animal models in the investigation of anorexia. Physiology y behavior, 79(1), 39-45.

Silver, L. M. (1995). Mouse genetics: concepts and applications. Oxford University Press.

Spencer, K. M., Nestor, P. G., Perlmutter, R., Niznikiewicz, M. A., Klump, M. C., Frumin, M., ... y McCarley, R. W. (2004). Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101(49), 17288-17293.

Stefansson, H., Petursson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundsson, T., ... y Chou, T. T. (2002). Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. The American Journal of Human Genetics, 71(4), 877-892.

Sterrett, S. G., (2003). Kinds of Models. Presented at the STS Interdisciplinary Roundtable: “The Multiple Meanings of Models”, March 20, 2003, John Hope Franklin Center, Duke University, Durham NC.

Stewart, A. M., y Kalueff, A. V. (2015). Developing better and more valid animal models of brain disorders. Behavioural brain research, 276, 28-31.

Suárez, M. (2008). Fictions in science: philosophical essays on modeling and idealisation. Routledge.

Suárez, M. (2010). Scientific representation. Philosophy Compass, 5(1), 91-101.

Sullivan, P. F., Kendler, K. S., y Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. Archives of general psychiatry, 60(12), 1187-1192.

Sun, X., Gou, H. Y., Li, F., Lu, G. Y., Song, R., Yang, R. F., ... y Li, J. (2016). Y-QA31, a novel dopamine D3 receptor antagonist, exhibits antipsychotic-like properties in preclinical animal models of schizophrenia. Acta Pharmacologica Sinica.

Suppes, p., (2002), Representation and Invariance of Scientific Structures. Stanford: CSLI Publications.

Swerdlow, N. R., Braff, D. L., Hartston, H., Perry, W., y Geyer, M. A. (1996). Latent inhibition in schizophrenia. Schizophrenia Research, 20(1), 91-103.

Swerdlow, N. R., Geyer, M. A., Shoemaker, J. M., Light, G. A., Braff, D. L., Stevens, K. E., ... y Auerbach, P. P. (2006). Convergence and divergence in the neurochemical regulation of Prepulse inhibition of startle and N40 suppression in rats. Neuropsychopharmacology, 31(3), 506-515.

Swerdlow, N. R., y Geyer, M. A. (1998). Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. Schizophrenia bulletin, 24(2), 285-301.

Szabo S. T. y Nemeroff, C. B. (2015). Chapter 103 - Depression, In Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition), edited by Roger N. Rosenberg and Juan M. Pascual, Academic Press, Boston, 2015, Pages 1253-1274

Szasz, T. (1961). Myth of mental illness (Vol. 15). New York.

Szasz, T. S. (1960). The myth of mental illness. American psychologist, 15(2), 113.

Takahashi, J. S., Pinto, L. H., y Vitaterna, M. H. (1994). Forward and reverse genetic approaches to behavior in the mouse. Science (New York, NY), 264(5166), 1724.

Takahashi, T., Okabe, S., Broin, P. Ó., Nishi, A., Ye, K., Beckert, M. V., ... y Pena, J. L. (2015). Structure and function of neonatal social communication in a genetic mouse model of autism. Molecular Psychiatry, 1–7.

Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Peronnet, F., y Pernier, J. (1998). Induced γ-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. The Journal of neuroscience, 18(11), 4244-4254.

Teller, P. (2001). Twilight of the perfect model model. Erkenntnis, 55(3), 393-415.

Thomas, J. H. (1994). The mind of a worm. Science, 264, 1698-1699.

Tueting, P., Doueiri, M. S., Guidotti, A., Davis, J. M., y Costa, E. (2006). Reelin down-regulation in mice and psychosis endophenotypes. Neuroscience y Biobehavioral Reviews, 30(8), 1065-1077.

Umbricht, D., y Krljes, S. (2005). Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophrenia research, 76(1), 1-23.

van der Staay, F. J., Arndt, S. S., y Nordquist, R. E. (2009). Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. Behavioral and Brain Functions, 5(1), 1.

van Fraassen, B. C. (1980). The scientific image. Oxford University Press.

van Miltenburg, M. H., y Jonkers, J. (2012). Using genetically engineered mouse models to validate candidate cancer genes and test new therapeutic approaches. Current opinion in genetics y development, 22(1), 21-27.

van Snellenberg, J. X., Torres, I. J., y Thornton, A. E. (2006). Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. Neuropsychology, 20(5), 497.

van Zutphen, L. F., Baumans, V., y Beynen, A. C. (1993). Principles of laboratory animal science: a contribution to the humane use and care of animals and to the quality of experimental results. Elsevier Science Publishers.

Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C., y Dieci, M. (2006). Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. Schizophrenia research, 82(1), 75-88.

Vodicka, P., Hlucilova, J., Klima, J., Prochazka, R., Ourednik, J., Ourednik, V., y Motlik, J. (2008). The minipig as an animal model in biomedical stem cell research. In Sourcebook of Models for Biomedical Research (pp. 241-248). Humana Press.

Volk D.W. y Lewis, D.A. (2015). Chapter 105 - Schizophrenia, In Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition), edited by Roger N. Rosenberg and Juan M. Pascual, Academic Press, Boston, 2015, Pages 1293-1299,

Watterson, E., Spitzer, A., Watterson, L. R., Brackney, R. J., Zavala, A. R., Olive, M. F., y Sanabria, F. (2016). Nicotine-induced behavioral sensitization in an adult rat model of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Behavioural Brain Research, 312, 333-340.

Weber, M. M. (2001). Under the Lamppost. In Theory and Method in the Neurosciences, 231.

Weber, M. M., Berrios, G. E., y Engstrom, E. J. (2012). Psychiatry and neuroscience–history. Handb Clin Neurol, 106, 1-7.

Weed, L. (2011). Philosophy of Mind, An Overview. Philosophy Now, 87, 6-9.

Wessler, S. (1976). Introduction: What is a model. In Animal models of thrombosis and hemorrhagic diseases, 11.

Wilkinson, L. S., Dias, R., Thomas, K. L., Augood, S. J., Everitt, B. J., Robbins, T. W., y Roberts, A. C. (1997). Contrasting effects of excitotoxic lesions of the prefrontal cortex on the behavioural response to D-amphetamine and presynaptic and postsynaptic measures of striatal dopamine function in monkeys. Neuroscience, 80(3), 717-730.

Williams, J. H., Wellman, N. A., Geaney, D. P., Cowen, P. J., Feldon, J., y Rawlins, J. N. (1998). Reduced latent inhibition in people with schizophrenia: an effect of psychosis or of its treatment. The British Journal of Psychiatry, 172(3), 243-249.

Willner P. (1983) Dopamine and depression: A review of recent evidence. Brain Res. Rev. 6:211 246.

Willner P. (1984) The validity of animal models of depression. Psychopharrnacology 83:1 16.

Willner P. (1985) Depression: A Psychobiological Synthesis. Wiley, New York.

Willner P. (1986) Validating criteria for animal models of human mental disorders: learned helplessness as a paradigm case. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr. 10: 677-690.

Willner P. (1989a) Sensitization to the actions of antidepressant drugs. In: Emmett-Oglesby, M. W. and

Willner, P. (1990). Animal models of depression: an overview. Pharmacology y therapeutics, 45(3), 425-455.

Willner, P. (1991). Animal models as simulations of depression. Trends in pharmacological sciences, 12, 131-136.

Willner, P. (1991). Behavioural models in psychopharmacology: theoretical, industrial and clinical perspectives. Cambridge University Press.

Willner, P. y Mitchell, P. J. (2006). Chapter 6 - Animal Models of Depression. In: Animal models of neuropsychiatric diseases. Koch, M. (Ed.). World Scientific.

Womersley, J. S., Mpeta, B., Dimatelis, J. J., Kellaway, L. A., Stein, D. J., y Russell, V. A. (2016). Developmental stress elicits preference for methamphetamine in the spontaneously hypertensive rat model of attention-deficit/hyperactivity disorder. Behavioral and Brain Functions, 12(1), 1.

Woo, T. U. W., Walsh, J. P., y Benes, F. M. (2004). Density of Glutamic Acid Decarboxylase 67 Messenger RNA–ContainingNeurons That Express the N-Methyl-D-AspartateReceptor Subunit NR2A in the Anterior Cingulate Cortex in Schizophreniaand Bipolar Disorder. Archives of General Psychiatry, 61(7), 649-657.

World Health Organization. (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (1998). The Diagnostic Criteria for Research version (DCR-10) of The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva: World Health Org.

Yuhas D., (2013) - Throughout History, Defining Schizophrenia Has Remained A Challenge (Timeline). Scientific American Mind (March). Retrieved 2 March 2013.

Zaragoza, C., Gomez-Guerrero, C., Martin-Ventura, J. L., Blanco-Colio, L., Lavin, B., Mallavia, B., ... y Egido, J. (2011). Animal models of cardiovascular diseases. BioMed Research International, 2011.

Zavitsanou, K., Nguyen, V., Newell, K., Ballantyne, P., y Huang, X. F. (2008). Rapid cortico-limbic alterations in AMPA receptor densities after administration of PCP: implications for schizophrenia. Journal of chemical neuroanatomy, 36(2), 71-76.

Zhang, Y., Su, W. J., Chen, Y., Wu, T. Y., Gong, H., Shen, X. L., ... y Jiang, C. L. (2016). Effects of hydrogen-rich water on depressive-like behavior in mice. Scientific Reports, 6, 23742.

Zigmond, M. J., Coyle, J. T., y Rowland, L. P. (Eds.). (2014). Neurobiology of Brain Disorders: Biological Basis of Neurological and Psychiatric Disorders. Elsevier.