



Universidad de Carabobo
Facultad Experimental de Ciencias y Tecnología
Departamento de Biología



Efecto de la memantina sobre el volumen hipocampal bilateral en ratas, sometidas a aislamiento materno neonatal

Tutores: Dr. Ezequiel Uribe
Lic. Carmen Andara

Trabajo Especial de Grado presentado ante la ilustre Universidad de Carabobo por la **Bachiller Francis Afroditis Bolívar Colitsis** como requisito para optar al título de Licenciada en Biología.

Licenciatura en Biología

Bárbula 2017



ACTA

Mediante la presente se deja constancia que el (la) Br. Francis Bolívar, Cédula de Identidad N° 19.666.874, presentó ante el Jurado aprobado por el Consejo de Departamento de Biología de la Facultad Experimental de Ciencias y Tecnología (FACYT) de la Universidad de Carabobo, su Trabajo Especial de Grado (T.E.G.), titulado: "Efecto de la memantina sobre el volumen hipocampal bilateral en ratas, sometidas a aislamiento materno neonatal", en concordancia con los artículos 16, 17, 18 y 19 de las Normas de Interés Estudiantil. El jurado evaluador consideró que, luego de haber aprobado dicho trabajo el (la) bachiller cumple con los méritos académicos necesarios para obtener el Título de Licenciado en Biología.

En Valencia, a los 06 días del mes de JUNIO del año 2017.



Prof. Carmen Andara
Tutora

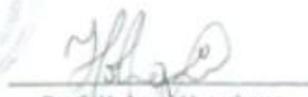


Prof. Ezequiel Uribe
Tutor



Prof. Renny Pacheco
Jurado Principal





Prof. Yohann Henriquez
Jurado Principal

Dedicatoria

Primeramente a mi DIOS todopoderoso por permitirme adquirir los conocimientos puestos en práctica para la realización de este trabajo de grado, que forma parte del logro de la meta que me he propuesto alcanzar "mi carrera profesional", por la paciencia y perseverancia que ha mantenido en mí y por darme vida para disfrutar los resultados de mis esfuerzos.

A mis padres Silvana Colitsis y Pedro Bolívar por apoyarme en todo momento, tener la confianza en mí y darme la oportunidad de estudiar y llegar a donde estoy actualmente, así como enseñarme buenos valores y principios que me han hecho poseer un criterio propio y sentir seguridad en mí mismo.

A mis familiares cercanos y amigos incondicionales, que han estado conmigo en todo momento brindándome el apoyo necesario para continuar con mi proyecto a pesar de los percances que he presentado a lo largo de mi carrera, siempre llenándome de optimismo para seguir adelante. En especial a mi tía Francis Bolívar , a mi abuela Francisca Flores, a mi abuelo José Ángel Falcón y mi abuelo George Colitsis en agradecimiento eterno donde quiera que estén, por haber sido las personas que fue conmigo, gracias por estar siempre a mi disponibilidad cuando los necesite, por apoyarme y ayudarme sin importar lo que necesitaba.

Agradecimiento

A mis tutores, la profesora Carmen Andara y el profesor Ezequiel Uribe, a Esther Torquati, al profesor Renny Pacheco, Lic. Yohani Henriquez, Ana Karina, la profesora Ingrid Velásquez y al profesor Mario Palacios por su gran ayuda y colaboración en cada momento de consulta y soporte en este trabajo de investigación.

A la Universidad de Carabobo, prestigioso instituto universitario el cual cuenta con un excelente personal capacitado, dándome la oportunidad de adquirir todo el aprendizaje y la colaboración necesaria para llegar a feliz término de mi carrera profesional.

A mis amigas Angélica Flores, Yaritsy Rodríguez, Dorybel Mojón, Annelisa Arcila y Leionis Laya, a mi amigo Samuel Hilevski por ser mis compañe(r@) de batalla en esta gran meta por alcanzar; a Edward Gómez por estar ahí cada momento que lo necesite y soportar mi carácter en este momento tan importante de mi vida y a mi hermano George Márquez por ayudarme a lo largo de mi carrera.

Resumen

Se ha evidenciado que la separación materna afecta el desarrollo neural de las crías, incluso llegando a producir enfermedades como la esquizofrenia; la esquizofrenia es una enfermedad del grupo de las psicosis que afecta la capacidad de iniciar y organizar la actividad mental y el reconocimiento de sí mismo como fuente de dicha actividad. Tradicionalmente la esquizofrenia se ha tratado con antagonistas de la dopamina, que invierte de manera efectiva los síntomas positivos, pero no mejora los síntomas residuales producidas en el largo plazo, tales como deterioro cognitivo, aislamiento social, desregulación afectiva, y la discapacidad. El uso de fármaco como la memantina está relacionado con enfermedades de trastorno mentales debido a su función. El siguiente trabajo tiene como objetivo Identificar el efecto de la memantina sobre el volumen hipocampal total en ratas (*Sprague-Drawley*) bajo esquizofrenia sometida por aislamiento materno neonatal. Para ello se utilizaron 20 ratas a las que se les aplicó un tratamiento de separación de las crías durante 3 horas diarias por 14 días consecutivos. Para ello se formaron 4 grupos de estudio: a) Control, b) Experimental, c) Memantina aislado y el d) memantina sin aislar. Durante el periodo de separación de las crías las ratas fueron evaluadas utilizando el laberinto en T (T-maze) con una duración de 2 minutos por rata, en horas de la mañana entre el periodo de 12:00pm a 2:00pm. Para extracción cerebral se realizó en las 4^{ta}, 7^{ma} y 10^{ma} semana de vida del animal. Para el hipocampo derecho se observaron diferencias significativas entre los tratamientos al aplicar un ANOVA para las tres edades (4 semanas $F=5,73$, $p<0,05$; 7 semanas $F=17,5$, $p<0,05$; 10 semanas $F=9,48$, $p<0,05$), para el hipocampo izquierdo se observaron diferencias significativas entre los tratamientos al aplicar un ANOVA para las tres edades (4 semanas $F=15,8$, $p<0,01$; 7 semanas $F=29,6$, $p<0,01$; 10 semanas $F=17,5$, $p<0,01$). Los resultados obtenidos, evidenciaron la gran eficacia de la memantina en la reversibilidad de las alteraciones cognitivas en ratas producidas por el aislamiento materno y el t-maze, lo que sugiere que podría arrojar buenos resultados al ser empleada como tratamiento de pacientes esquizofrénicos.

Palabras clave: estrés, laberinto en T, memantina, pruebas conductuales, NMDA

Tabla de Contenido

1. <i>Introducción</i>	6
2. <i>Planteamiento del Problema</i>	10
3. <i>Justificación</i>	14
4. <i>Objetivos</i>	17
4.1. <i>Objetivo General</i>	17
4.2. <i>Objetivos Específicos</i>	17
5. <i>Marco Teórico</i>	17
5.1. <i>Antecedentes de la Investigación</i>	17
6. <i>Marco Metodológico</i>	20
6.1. <i>Sujeto de estudio</i>	20
6.2. <i>Tratamientos</i>	20
6.2.1. <i>Grupo A: Aislamiento Materno</i>	21
6.2.2. <i>Grupo B: Sin Aislamiento Materno</i>	22
6.3. <i>Prueba Conductual</i>	22
6.3.1. <i>Laberinto en T (T-maze)</i>	22
6.4. <i>Extracción del cerebro y corte a nivel del hipocampo</i>	23
6.5. <i>Análisis de Datos</i>	29
7. <i>Resultados</i>	29
8. <i>Discusión</i>	57
9. <i>Conclusiones</i>	65
10. <i>Recomendaciones</i>	65
11. <i>Bibliografía</i>	66
12. <i>Apéndice</i>	78
13. <i>Anexos</i>	91

Índice de Tablas

<i>Tabla I. Descripción de los tratamientos aplicados a ratas macho de la cepa Sprague – Dawley utilizados para identificar el efecto de la mememantina sobre el volumen hipocampal</i>	<i>22</i>
<i>Tabla II. Batería de soluciones utilizadas para fijar los cortes de las estructuras cerebrales a nivel del hipocampo.</i>	<i>27</i>
<i>Tabla III Porcentaje de varianza acumulado para los nueve componentes principales para los individuos de la semana 4 de edad.....</i>	<i>92</i>
<i>Tabla IV Relación de las componentes semana 4. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum derecho (stri der) e izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierdo (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc.....</i>	<i>93</i>
<i>Tabla V Porcentaje de varianza acumulado para los nueve componentes principales para los individuos de la semana 7 de edad.....</i>	<i>94</i>
<i>Tabla VI Relación de las componentes semana 7. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum derecho (stri der) e izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierdo (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc.....</i>	<i>95</i>
<i>Tabla VII Porcentaje de varianza acumulado para los nueve componentes principales para los individuos de la semana 10 de edad.....</i>	<i>96</i>
<i>Tabla VIII Relación de las componentes semana 10. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum derecho (stri der) e izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierdo (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc.....</i>	<i>97</i>
<i>Tabla IX Porcentaje de varianza acumulado para los nueve componentes principales para los individuos de todas las edades.....</i>	<i>98</i>
<i>Tabla X Relación de las componentes de todas las semana. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierdo (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc).....</i>	<i>99</i>

Índice de Figuras

<i>Figura 1. Esquema del diseño del Laberinto en T utilizado en las pruebas comportamentales (Tomado de Robert & Rawlins, 2006)</i>	<i>23</i>
<i>Figura 2. Esquema del procedimiento quirúrgico para aislar circulatoriamente el seno del cuerpo carotideo en la rata (a) y la inserción cerebral (b). aa, aorta abdominal; acc, arteria carótida común; ace, arteria carótida externa; aci, arteriacarotida interna; AF, arteria femoral; af, arteria faríngea; AL, arteria lingual; LCRa, líquido cefalorraquídeo artificial; NSC, nervio del seno carotideo; NTSc, núcleo del tracto solitario, RCC, receptores del cuerpo carotideo; sc, seno carotideo; SS, somatostatina; SY, seno yugular; tc, tronco celiaco (Mendoza, et al., 2006)</i>	<i>25</i>
<i>Figura 3. Corte coronal y horizontal del cerebro, donde se representa las partes internas del cerebro de Brain Paxinos.....</i>	<i>26</i>
<i>Figura 4. Regiones cerebrales a medir, A-) corte coronal del cerebro y B-) corte horizontal del cerebro (Ezequiel Uribe & Francis Bolívar, 2016)</i>	<i>28</i>
<i>Figura 5. Diagrama de caja para los valores del hipocampo derecho para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl).....</i>	<i>31</i>
<i>Figura 6. Diagrama de caja para los valores del hipocampo izquierdo para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl).....</i>	<i>33</i>
<i>Figura 7. Diagrama de caja para los valores del corteza frontal derecha para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)</i>	<i>35</i>
<i>Figura 8. Diagrama de caja para los valores del corteza frontal izquierda para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)</i>	<i>37</i>
<i>Figura 9. Diagrama de caja para los valores del striatum derecho para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl).....</i>	<i>39</i>

- Figura 10. Diagrama de caja para los valores del striatum izquierdo para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)..... 41*
- Figura 11. Diagrama de caja para los valores del corteza auditiva primaria derecha para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl) 43*
- Figura 12. Diagrama de caja para los valores del corteza auditiva primaria izquierda para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl) 45*
- Figura 13. Diagrama de caja para los valores del cuerpo calloso para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)..... 47*
- Figura 14. Biplot para los datos de regiones cerebrales medidos en ratas de 4 semanas de edad. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum derecho (stri der) e izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierdo (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc)..... 49*
- Figura 15. Biplot para los datos de regiones cerebrales medidos en ratas de 7 semanas de edad. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum derecho (stri der) e izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierdo (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc)..... 51*
- Figura 16. Biplot para los datos de regiones cerebrales medidos en ratas de 10 semanas de edad. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum derecho (stri der) e izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierdo (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc)..... 53*
- Figura 17. Biplot para las regiones cerebrales medidas en ratas de 4, 7 y 10 semanas de edad., Las ratas de la semana 4 son las de color rojo, las de la semana 7 son las negras y las de la semana 10 son las de color amarillo. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf*

<i>izq), striatum izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierdo (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc</i>	<i>54</i>
<i>Figura 18. Diagrama de caja para los valores obtenidos en la prueba del T-maze para ratas macho de cuatro semanas de edad en cada uno de los tratamientos, el control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl).....</i>	<i>55</i>
<i>Figura 19. Diagrama de caja para los valores obtenidos en la prueba del T-maze para ratas macho de septima semanas de edad en cada uno de los tratamientos, el control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-ails).....</i>	<i>56</i>
<i>Figura 20. Diagrama de caja para los valores obtenidos en la prueba del T-maze para ratas macho de decima semanas de edad en cada uno de los tratamientos, el control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl).....</i>	<i>57</i>
<i>Figura 21. Diagrama de correlación de las ratas de la semana 4 de edad, representando la relación del CP1 con las regiones cerebrales.....</i>	<i>91</i>
<i>Figura 22. Diagrama de correlación de las ratas de la semana 4 de edad, representando la relación del CP2 con las regiones cerebrales.....</i>	<i>91</i>
<i>Figura 23. Diagrama de correlación de las ratas de la semana 4 de edad, representando la relación del CP3 con las regiones cerebrales.....</i>	<i>92</i>
<i>Figura 24. Diagrama de correlación de las ratas de la semana 7 de edad, representando la relación del CP1 con las regiones cerebrales.....</i>	<i>93</i>
<i>Figura 25. Diagrama de correlación de las ratas de la semana 7 de edad, representando la relación del CP2 con las regiones cerebrales.....</i>	<i>94</i>
<i>Figura 26. Diagrama de correlación de las ratas de la semana 10 de edad, representando la relación del CP1 con las regiones cerebrales.....</i>	<i>95</i>
<i>Figura 27. Diagrama de correlación de las ratas de la semana 10 de edad, representando la relación del CP2 con las regiones cerebrales.....</i>	<i>96</i>
<i>Figura 28. Diagrama de correlación de las ratas de 4, 7 y 10 semana de edad, representando la relación del CP1 con las regiones cerebrales.....</i>	<i>97</i>
<i>Figura 29. Diagrama de correlación de las ratas de 4, 7 y 10 semana de edad, representando la relación del CP2 con las regiones cerebrales.....</i>	<i>98</i>

1. *Introducción*

La esquizofrenia es una enfermedad del grupo de las psicosis que afecta la capacidad de iniciar y organizar la actividad mental y el reconocimiento de sí mismo como fuente de dicha actividad. Esto produce un espectro de alteraciones en los dominios del pensamiento, percepción, afecto y volición (Uribe & Wix, 2001). Habitualmente sigue un curso de episodios agudos de alucinaciones, delirios y desorganización del pensamiento, lo cual se sobrepone a alteraciones sutiles y persistentes en la iniciación y organización cognitiva y conductual (Stein, *et al.*, 2007). La expresión de estas manifestaciones es diferente en cada paciente y varía con el tiempo, pero el efecto de la enfermedad siempre es grave y normalmente prolongado. (Kaplan & Sadock, 2009).

Afecta aproximadamente al 1% de la población, cifra relativamente constante en diversos países y culturas, afectando de forma similar a hombres y mujeres (Kaplan & Sadock, 2009). Suele iniciarse antes de los 25 años y tiene una evolución crónica con gran compromiso de la funcionalidad. Se reconoce una de las principales causas de discapacidad en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud. La esquizofrenia es un trastorno de origen multifactorial, y los síntomas observados en los individuos varían pudiendo presentarse los llamados síntomas positivos (alucinaciones o excitabilidad, delirios) o síntomas negativos (depresión, falta de motivación) (Lehman, *et al.*, 2004).

Tradicionalmente la esquizofrenia se ha tratado con antagonistas de la dopamina, que invierte de manera efectiva los síntomas positivos, pero no mejora los síntomas residuales producidas en el largo plazo, tales como deterioro cognitivo, aislamiento social, desregulación afectiva, y la discapacidad (Lehman, *et al.*, 2004). Además, el 10-30% de los pacientes no mejoran con antagonistas de la dopamina y se vuelven resistentes al tratamiento (Lehman, *et al.*, 2004). Recientemente, el sistema glutaminérgico ha sugerido estar vinculado con la esquizofrenia, Uribe *et al.*, (2013), demostraron que los antagonistas

de N-metil-D-aspartato (NMDA) como la ketamina, la fenciclidina y MK 801 eran beneficiosos para los síntomas positivos y negativos de la enfermedad.

Las principales diferencias patológicas encontradas en los cerebros de pacientes esquizofrénicos (el trastorno incide en la etapa más productiva de la vida en el 75 por ciento de los casos los primeros síntomas aparecen entre los 16 y 25 años de edad) (Mesa, 2011) incluye: incremento del tamaño ventricular, volumen y peso cerebral reducido, número reducido de neuronas en el lóbulo temporal medial así como en otras áreas corticales; todo ello en ausencia de gliosis (*i. e.* Modificación de las células del tejido nervioso por reacción ante un traumatismo, infarto cerebral, afección degenerativa o encefalitis) y de cambios neurodegenerativos (Harrison, 1999). Los estudios histológicos en áreas como el lóbulo temporal medial describen anomalías en la posición y distribución laminar cortical del hipocampo y parahipocampo en pacientes esquizofrénicos. Estos resultados se interpretan debido a una migración neuronal defectuosa durante el desarrollo (Jakob & Beckman, 1986; Kovelman y Scheibel, 1984; Arnold, *et al.*, 1991).

Los estudios volumétricos han encontrado que este trastorno está asociado con anomalías en casi todas las estructuras corticales y sub-corticales del cerebro. Las más consistentes son: incremento de los ventrículos laterales y el tercer ventrículo, decrementos en el lóbulo temporal (el complejo amígdala/hipocampo y el giro temporal superior) y el lóbulo frontal, incrementos y decrementos en los ganglios basales, y atrofia en el tálamo y el cerebro (Shenton, *et al.*, 2001). De acuerdo a este mismo autor, también se han observado reducciones del volumen intracraneal total y del cuerpo calloso. Los estudios *post-mortem* indican que la esquizofrenia está asociada a modificaciones en el número, la densidad, el tamaño y la distribución neural; sin embargo la ubicación, la naturaleza y el significado de los cambios críticos son aún desconocidos (Shapiro, 1993).

El comportamiento materno en roedores se expresa desde la gestación, pudiendo observarse principalmente la preparación del nido por parte de la hembra, el cual consiste

en seleccionar un lugar seguro y cálido para el mantenimiento de las crías. Al momento del parto las hembras de los roedores despliegan una serie de comportamientos que aumentan la probabilidad de supervivencia de sus crías, e incluyen principalmente el amamantamiento y acicalamiento (Brun, 2011).

Se ha evidenciado que la separación materna afecta el desarrollo neural de las crías, incluso llegando a producir enfermedades como la esquizofrenia (Kaplan & Sadock, 1991). La temprana separación materna ha sido usada en una variedad de especies animales como modelo experimental de estrés causado por abandono (Dickinson, 2009; Foscolo, 2008; Hall, 1998; Ladd *et al.*, 1996) ya que goza de una importante validez predictiva y permite inferir tendencias de un sujeto a presentar diferentes trastornos y problemas de salud. (Greisen *et al.*, 2005; Heim & Nemeroff, 2001; Ploj *et al.*, 2003; Lehmann *et al.*, 1999; Lehmann *et al.*, 2000).

En las ratas se puede observar, que si la cría se sale del nido, la madre las acarrea hasta él, les lame el cuerpo y el área ano-genital y adopta la postura de amamantamiento (dorso-flexión) sobre ellas para amamantarlas (Rosenblatt & Lehrman, 1963; González & Poindron, 2002). El comportamiento maternal se encuentra fuertemente motivado; esto implica que durante el parto las crías se vuelven estímulos atractivos y reforzadores positivos, promoviendo su búsqueda por parte de las madres (Rosenblatt, 1967), así el desarrollo de conductas maternas coincide con un fuerte impulso de búsqueda e interacción con las crías, en el cual la hembra voluntariamente pasa la mayor parte del tiempo en contacto con ellas (Seip & Morrell, 2009).

El comportamiento de la madre ante la retirada de las crías, permite realizar estudios relacionados con la esquizofrenia; esta técnica induce la enfermedad en la rata, se sabe que la esquizofrenia es un trastorno mental incapacitante caracterizado por la presencia de ideas delirantes, alucinaciones, desorganización en el lenguaje, alogia y abulia, entre otros. (Msghina & Liberg, 2009). Se ha sugerido que la esquizofrenia puede ser

inducida por eventos o lesiones durante el desarrollo temprano del individuo (Powell, 2010; Lipska *et al.*, 1993).

El uso de fármaco como la memantina está relacionada con enfermedades de trastorno mentales debido a su función. La memantina (MEM) es un modulador N-Metil D-Aspartato (NMDAR) capaz de regular su estado de funcionamiento (Rammes, *et al.*, 2008), por lo general interrumpidas en los cerebros neonatales de roedores de modelos de esquizofrenia (Jeevakumar & Kroener, 2016). Uribe, *et al.*, (2013), proponen que la MEM administrada en el período neonatal, es utilizado para disminuir estos trastornos y garantizar un desarrollo correcto de cognición social. El informe anterior sugería el efecto beneficioso de MEM en el aislamiento social en modelos de ratas adultas en la disfunción glutamatérgica, aunque no hay evidencia de la intervención farmacológica en las primeras etapas de la vida. La memantina posee una notable selectividad por los receptores NMDA del cerebro y no presenta una afinidad significativa por otros receptores del SNC, lo que podría tener relevancia terapéutica por antagonismo de los canales de los receptores 5-HT (Uribe, *et al.*, 2013).

El mecanismo de memantina para bloquear los receptores NMDA es no competitivo, debido a la dependencia de uso del bloqueo, es decir, únicamente puede accederse al punto de unión si se activa el receptor. Se ha demostrado que la memantina bloquea las corrientes activadas por el glutamato, dependiendo de las concentraciones en tres combinaciones de receptores recombinantes (Carretero, 2014). La memantina restablece la transmisión neuronal glutaminérgica fisiológica y evita los efectos excitotóxicos producidos por los valores tónicos patológicamente elevados del glutamato sináptico, que pueden dar lugar a una disfunción neuronal.

El siguiente trabajo tiene como objetivo Identificar el efecto de la memantina sobre el volumen hipocampal total en ratas (*Sprague-Dawley*) sometidas al aislamiento materno neonatal, para obtener resultados basados en la capacidad cognitiva, relacionado con

enfermedades mentales como la esquizofrenia. Se valoraran de acuerdo a las respuestas de los animales en presencia del fármaco y con el uso del Laberinto en T.

2. *Planteamiento del Problema*

Para el año 2008 se reportaron para cerca de 216.957 personas con algún tipo de trastorno mental (psicosis, esquizofrenia, etc.) en Venezuela, según cifras Ministerio de Salud. Tomando como punto de partida que el Gobierno afirma que la población general del país en ese momento era de 27.934.783 personas, entonces los afectados representarían 0,77% de la población. El Distrito Capital es la entidad con mayor cantidad de casos (Esquizofrenia 2.141 de personas el 1,20%) seguida de Miranda y en tercer lugar, Zulia. Luego están Carabobo, Monagas, Aragua, Táchira, Guárico, Lara y Mérida. Delta Amacuro se encuentra en el último peldaño (Beltrán & Rodríguez, 2012).

La esquizofrenia es considerada una de las enfermedades mentales más devastadoras y discapacitantes, ya que trae como consecuencia marginación, incompreensión y discriminación social, afectando además de manera directa e indirecta a niveles tanto individuales, familiares, sociales y económicos. Es importante resaltar que, estas son enfermedades que se estigmatizan por gran parte de la sociedad contribuyendo a generar mayor sentimiento de frustración e ira al afectado, es por tal motivo, que familiares, amigos y la gente en general con frecuencia denigran a estas personas por no entender dicha enfermedad. Es importante saber, que todos estos síntomas no sólo afectan a estos individuos, sino también a sus familiares, que se ven envueltos en un mundo completamente desconocido y estresante. Dentro de estas situaciones se divisan etapas de recibimiento de la enfermedad mental, donde al comienzo la familia responde con angustia y miedo porque se presentan cambios emocionales en la conducta del enfermo y temen a lo desconocido (Beltrán & Rodríguez, 2012).

A pesar de todo, algunas personas 10-30% no se benefician con los tratamientos disponibles. La esquizofrenia se considera un trastorno del desarrollo neurológico, se caracteriza principalmente por presentar síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos se relacionan con síntomas psicóticos como la pérdida de contacto con la realidad, delirios y alucinaciones, mientras que los síntomas negativos corresponden a un estado de déficit en los procesos conductuales ya que están disminuidos o ausentes y se manifiestan como empobrecimiento o disminución del pensamiento, de la afectividad, de la conducta y del lenguaje (Snowden, 2009). Las opciones de tratamiento se indican una vez que la enfermedad se vuelve clínicamente significativa, en la adolescencia o la edad adulta temprana, lo que permite el progreso de la enfermedad.

Los medicamentos y otros tratamientos usados para la esquizofrenia sirven para reducir y controlar los síntomas principalmente los positivos, solo si se siguen de la manera indicada por el médico. Estos hallazgos han llevado a la postulación de la hipótesis del uso glutamato como tratamiento para la esquizofrenia. Ésta propone que la hipofunción glutamatérgica, particularmente mediada por un sistema disfuncional del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), participa en la generación de síntomas psicóticos. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro de los mamíferos, y las alteraciones en su funcionamiento han sido propuestas como posibles factores etiológicos en distintas enfermedades neuro-psiquiátricas que incluyen a la esquizofrenia, las adicciones y los padecimientos del estado de ánimo, así como la enfermedad de Alzheimer y los trastornos del espectro autista (Purves, *et al.*, 2014).

A partir de estos hallazgos han aparecido propuestas de opciones farmacológicas diferentes a las usadas en la actualidad para controlar la sintomatología de este padecimiento. Éstas se basan en la modulación potencial de los mecanismos pre y postsinápticos, así como de la glía, para reducir la disfunción glutamatérgica. Se sabe que la actividad reducida del receptor NMDA sobre las neuronas inhibitorias, lleva a una desinhibición de las neuronas glutamatérgicas con incremento en la actividad sináptica del

transmisor, particularmente en la corteza prefrontal (Purves, *et al.*, 2014). Por consiguiente, considerando este mecanismo, entonces la reducción de la actividad excesiva de glutamato podría aminorar o eliminar las manifestaciones sintomáticas. También se sabe que el receptor NMDA tiene sitios intrínsecos de modulación que podrían ser, inclusive, blancos de acción farmacológica para el desarrollo de nuevos fármacos en el tratamiento de la enfermedad (Frohlich & Van Horn, 2014).

Se ha demostrado que los pacientes esquizofrénicos tienen una concentración de genes de susceptibilidad dentro de las vías glutamatérgicas, que es mayor que las que tienen para las vías de la dopamina o del GABA. Por ello, la disfunción del receptor NMDA podría representar un novedoso blanco terapéutico para la esquizofrenia, incluyendo el control de los distintos dominios sintomáticos de la enfermedad (Purves, *et al.*, 2014). Esto estaría en oposición con los tratamientos actuales que se basan únicamente en la modulación de la actividad de la dopamina o de la serotonina.

En condiciones normales los receptores NMDA son permeables al sodio y al calcio, pero a su vez son bloqueados por el magnesio el cual evita que estos iones atraviesen por el canal del receptor. Para que estos iones pasen se requiere de un potencial de acción que libere al glutamato hacia la sinapsis. El glutamato se une al receptor AMPA con lo que se abre y permite el flujo de sodio en la neurona post-sináptica, facilitando así que la célula se despolarice (Frohlich & Van Horn, 2014). La despolarización desplaza al magnesio del receptor NMDA por medio de un proceso denominado repulsión electrostática. De manera simultánea, el glutamato también se une al receptor NMDA y para que éste se abra se requiere la participación de un co-agonista tal como la glicina o la d-serina que se unen a un sitio alostérico específico del receptor. Una vez abierto el receptor y el magnesio desplazado, los iones de calcio y sodio pueden fluir por el canal hacia dentro del receptor mientras que el potasio fluye hacia fuera (Frohlich & Van Horn, 2014).

Tradicionalmente se ha considerado que el hipocampo y el cuerpo estriado forman parte de sistemas de memoria diferentes e independientes. Aunque existen evidencias de que al menos en determinados aprendizajes de orientación espacial existe una interacción entre el hipocampo y el estriado, en el aprendizaje de respuesta y de discriminación visual (Morris *et al.*, 1982; O'Keefe y Nadel, 1978; Telensky *et al.*, 2011). Concretamente, en el cerebro de mamíferos, el hipocampo y el estriado dorsal son el sustrato de dos tipos de memoria diferentes. Así, la región hipocampal es importante en la memoria declarativa (i. e. recuerdos que pueden ser evocados de forma consciente, como hechos o eventos específicos), mientras que el estriado dorsal lo es en la memoria implícita, es decir, en la memoria de hábitos o memoria procedimental (Packard, 2009). Una estructura vinculada en la orientación espacial es el hipocampo, el cual se considera clave para el aprendizaje de orientación espacial, aunque no fue hasta los años 50 cuando se relacionó al hipocampo con la memoria (Pennartz *et al.*, 2011).

La imagenología es una de las herramientas más utilizadas para detectar cambios en la estructura cerebral, y poder relacionarla con ciertas patologías. Estas técnicas permiten examinar el cerebro de pacientes *in vivo*. En individuos con esquizofrenia se han observado diferencias estructurales, asociadas al aumento en el tamaño del sistema ventricular, el cual está acompañado por reducciones en el volumen de la materia gris en diferentes regiones como la corteza frontal, corteza medial, amígdala, hipocampo y tálamo (Canuet, *et al.*, 2010). La disminución en el volumen de la materia gris se debe principalmente a una reducción en el neurópilo (i. e. red compleja y ordenada de prolongaciones dendríticas, axónicas y gliales) más que a una disminución en el número de neuronas (Khaitovich, *et al.*, 2008). Además, se reporta una disminución en el flujo sanguíneo de la corteza frontal, del tálamo y del cerebelo (Khaitovich, *et al.*, 2008).

El uso de modelos animales permite estudiar las patologías neurales presentes en humanos, permitiendo aplicar una amplia gama de tratamientos que permiten comprender el desarrollo de las enfermedades y plantear tratamientos viables (García, 2000). El uso de

ratas tiene ventajas a la hora de estudiar el Sistema Nervioso de vertebrados, ya que su pequeño tamaño permite mantener a muchos individuos en espacios reducidos, además sus cortos periodos de gestación y cría (21-22 días cada uno) permiten disponer de generaciones sucesivas de animales con relativa rapidez (García, 2000). Estos animales tienen una gama de comportamientos que permiten medir cambios en sus capacidades cognitivas, memoria y sociabilización, lo que ha dado paso al desarrollo de una gran variedad de pruebas que permiten detectar cambios en el funcionamiento del SN ante diferentes condiciones (García, 2000).

Con base en lo anteriormente planteado se espera que ratas con esquizofrenia inducida bajo un modelo por aislamiento materno, tratadas con memantina (modulador del receptor NMDA), presenten mejoría en cuanto a las funciones de aprendizaje y memoria, que indiquen reversión de los síntomas asociados a la enfermedad. Se espera también que presenten diferencias en el volumen del hipocampo con respecto a ratas no tratadas con el fármaco. De esta manera encontraríamos evidencia para soportar el desarrollo de tratamientos farmacológicos preventivos para la esquizofrenia, basados en receptores NMDA, en etapa temprana para personas con riesgo de desarrollar la enfermedad.

3. *Justificación*

En cualquier patología el objetivo de un tratamiento es ayudar en la disminución de síntomas, prevenir la aparición o avance de la enfermedad de igual forma revertir sus efectos, para obtener el mejor resultado, todo el mundo implicado, incluida la persona afectada, la familia, el equipo psiquiátrico, los docentes y los servicios sociales, necesitan trabajar juntos desde el inicio. Las enfermedades crónicas son aquellas que duran más de tres meses y no se autolimita; comparten las siguientes características: a) curso prolongado o larga duración (tres meses o más); b) lenta progresión; c) posibilidad de ausencia de

síntomas en su inicio; d) ausencia de curación en algunos casos e) posibilidad de prevenirlas y/o controlarlas (Beratarrechea, 2010).

En el caso de la esquizofrenia la medicación juega un papel crucial en su tratamiento, controla los síntomas de la enfermedad permitiendo que el paciente lleve una vida lo más normal posible. Para esta enfermedad la medicación tiende a ser más efectiva con los síntomas positivos y menos con los negativos. Las alucinaciones y las ideas delirantes pueden tardar algunas semanas en desaparecer luego de la aplicación del tratamiento (Carr, 2000; Rutter, M. & Taylor 2002; Scott, A., Shaw, M. & Joughin, C. 2001).

Para el tratamiento de la esquizofrenia, comúnmente se utilizan los siguientes fármacos: Haloperidol, Clorpromozina, Zuclopentixol, Flufenazina, Tioridazina y Perfenazina. Todas pertenecen al grupo de medicación denominado neurolépticos, antipsicóticos o tranquilizantes mayores. Relacionado al origen multifactorial de la enfermedad, no todo el mundo responde a una medicación de la misma manera, lo que muchas veces implica hacer pruebas con diferentes fármacos hasta encontrar la que presenta la mejor respuesta en el paciente. En relación al origen de la enfermedad muchos trabajos sostienen que se debe a un desequilibrio en las reacciones químicas complejas e interrelacionadas del cerebro, que incluyen los neurotransmisores dopamina y glutamato y quizás otros. Se cree que la esquizofrenia puede ser, en parte, un trastorno del desarrollo del cerebro que se produce cuando las neuronas forman conexiones incorrectas durante la formación del feto. Estos defectos pueden no manifestarse hasta la pubertad, cuando los cambios cerebrales que ocurren normalmente durante esta etapa de maduración, interactúan adversamente con las conexiones defectuosas. Entonces que la hipofuncionalidad de los receptores NMDA corresponde a una explicación posible del desarrollo de la constelación sintomática de la esquizofrenia, incluyendo a los síntomas positivos, negativos y cognitivos.

El comienzo del tratamiento farmacológico de la esquizofrenia se basó inicialmente en el descubrimiento de la clorpromazina, una fenotiazina con actividad antipsicótica. A continuación se desarrollaron nuevos derivados fenotiazínicos y fueron apareciendo otros antipsicóticos del tipo de los tioxantenos y las butirofenonas, entre las que destacó por su extensísimo uso el hloperidol y que poseen un perfil farmacológico, terapéutico e iatrogénico bastante similar. Este grupo de fármacos constituyen los denominados antipsicóticos típicos. Posteriormente, el descubrimiento de la clozapina marcó una nueva era que dio origen a los denominados antipsicóticos atípicos. Estos últimos, han reemplazados en la práctica clínica actual a los convencionales, promocionándose como superiores clínicamente. Sin embargo, la evidencia científica no siempre demuestra la superioridad de estos (Álvarez, 2016).

Debido a la ausencia de mecanismos claros desencadenantes de la psicosis, tenemos la necesidad de realizar estudios clínicos para comprobar los límites de las teorías que disponemos hasta el momento. El objetivo terapéutico está cada vez más cerca que antes, con un gran énfasis en los síntomas cognitivos y negativos; así como una gran variedad de neurotransmisores sobre los que actuar, incluyendo el tradicional enfoque sobre los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico-agonistas parciales y múltiples antagonistas de dopamina; antagonistas 5HT_{2C} y 5HT₆, ampakinas, ligandos mGluR2/3 e inhibidores GlyT1, e incluso inhibidores de la histamina (antagonistas H3), etc. (Álvarez, 2016). Una de las vías más prometedoras es la glutamatérgica, los inhibidores GlyT1 ofrecen una gran ayuda en la potenciación de la eficacia de los antipsicóticos ya existentes. Dada la complejidad de las interacciones entre los diferentes sistemas de neurotransmisores, los cambios que ocurren en el receptor NMDA podría estar actuando predominantemente sobre la vía dopaminérgica (Álvarez, 2016). Por esta razón las más recientes investigaciones en el campo del tratamiento farmacológico de esta enfermedad se han dirigido a reinstalar la actividad de este receptor y de este sistema de neurotransmisión.

4. *Objetivos.*

4.1. *Objetivo General*

Identificar el efecto de la memantina sobre el volumen hipocampal total en ratas (*Sprague-Dawley*) bajo esquizofrenia sometida por aislamiento materno neonatal.

4.2. *Objetivos Específicos*

- Identificar el efecto de la Memantina sobre el volumen hipocampal total de ambos hemisferios cerebrales, durante la 4^{ta}, 7^{ma} y 10^{ma} semana de vida.
- Identificar el efecto de la Memantina sobre el trabajo de memoria (*working memory*), evaluado por T maze, durante la 4^{ta}, 7^{ma} y 10^{ma} semana de vida.
- Correlacionar el volumen hipocampal total con valoraciones usando un laberinto en T (T-maze), durante la 4^{ta}, 7^{ma} y 10^{ma} semana de vida.

5. *Marco Teórico*

5.1. *Antecedentes de la Investigación*

Los estudios realizados por Uribe, *et al.*, (2013) explican que la memantina al ser evaluada en ratas, bajo la prueba de interacción social, indujo una mayor reducción de la distancia recorrida por segundo que en el grupo placebo, y este efecto fue más intenso para la 15 mg · kg⁻¹ memantina que la de la 10 mg · kg⁻¹ grupo tratado con memantina. La reducción de la distancia total recorrida fue mayor para los grupos de memantina que por haloperidol.

Otro estudio plantea que La memantina al ser administrada a 10 mg · kg⁻¹ después del tratamiento ketamina y tratamiento con Memantina resultaron en una mayor inversión de aislamiento social que la del placebo o haloperidol (0,25 mg · kg⁻¹). Esta acción

antipsicótica no mostró una relación dosis-efecto. La memantina indujo una reducción en la distancia total recorrida, y un efecto dependiente de la dosis a las 10 y 15 mg · kg⁻¹. Por lo tanto, el efecto sedante de la memantina se debe considerar para explicar esta observación. Aunque los estudios anteriores se ha descrito el uso de dosis más altas de memantina (Creeley, *et al.*, 2006), todos sus ratas murieron en un estudio preliminar a dosis >30 mg · kg⁻¹.

La administración de memantina (10 o 15 mg · kg⁻¹) redujo significativamente el aislamiento social ketamina inducida, y este efecto fue más eficaz que la de haloperidol (0,25 mg · kg⁻¹) mediante la restauración de la interacción social entre las ratas sin modificación en la actividad motora general. Estos resultados sugieren que la memantina podría tener un potencial terapéutico para la esquizofrenia. Además, en cuanto a que un modelo de aislamiento social inducida por la ketamina en ratas es una aproximación a los cambios de comportamiento de la esquizofrenia en humanos, estos datos sugieren que la Memantina tiene un potencial terapéutico para esta enfermedad (Uribe *et al.*, 2013)

En la bibliografía existen muchos trabajos relacionados a la separación materna en ratas con la finalidad de inducir esquizofrenia en las crías (Hall, 1998). En el caso del comportamiento materno los estudios se basan principalmente en la descripción de los mismos y cambios ocasionados por efecto condiciones ambientales, fármacos o evaluación del papel de las hormonas involucradas (Riveros & Dueñas, 2014).

En roedores, la investigación sobre maltrato se ha valido de protocolos en los cuales el animal es sometido a formas adversas de experiencia temprana por ejemplo la separación materna por periodos prolongados. Esta estrategia se ha usado para estudiar experimentalmente los efectos de manipulaciones postnatales de la interacción madre-hijo, una investigación cuyos pioneros fueron Seymour Levine y Víctor Denenberg (1967; 1963). Se han usado múltiples variaciones del paradigma inicialmente propuesto,

variaciones que han incluido cambios en la duración del periodo de separación (1-24 horas), en el número de días durante los cuales se hacen los episodios de separación (1-14 días durante las primeras dos semanas postnatales) y en los grupos comparados (Lehmann & Feldon, 2000).

Otros estudios realizados por Riveros & Dueñas, (2014) la relación madre-hijo y el cuidado parental al recién nacido son fundamentales en el desarrollo fisiológico y emocional de los individuos. Evidencias asocian el estrés temprano con el desarrollo de enfermedades mentales. El modelo de separación materna durante la lactancia (SMDL) se ha utilizado para inducir estrés temprano en ratas y estudiar efectos a largo plazo. Diversos estudios han encontrado que, en ratas separadas de sus madres, disminuyen los niveles del receptor GABA-A y esos bajos niveles están asociados a comportamientos ansiosos, pero también se ha observado que la reducción en la respuesta noradrenérgica al estrés, el cual es una característica de crías de madres que lamen y acicalan a sus crías con frecuencia, ha sido relacionada con un aumento en la inhibición GABAérgica de sistemas que regulan la respuesta emocional, conductual y endocrina al estrés (Caldji *et al.*, 2000).

Por otra parte, se han relacionado los efectos estresantes de una experiencia adversa temprana con la conducta que se adoptará durante la vida adulta. La ruptura del vínculo primario en ratas produce disrupción del mecanismo de escape (Ojea *et al.*, 2010), altera el comportamiento social así como la emotividad en la edad adulta, pero no necesariamente la función cognitiva (Toth *et al.*, 2008), además de una reducción significativa de la conducta exploratoria y cambios morfológicos neuronales a nivel frontal asociados a disminución del árbol dendrítico y aumento en la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) (Pascual *et al.*, 2003).

Algunos estudios sugieren efectos en sistemas monoaminérgicos, incluyendo un incremento en la expresión de receptores serotoninérgicos en la corteza y en el hipocampo (Vázquez *et al.*, 2002), en la respuesta noradrenérgica (Liu *et al.*, 2000 a), y en la liberación

de dopamina en el núcleo Accumbens (Meaney *et al.*, 2002), aumento en la sensibilidad hipocampal al glutamato —y más específicamente un aumento en el nivel de receptores NMDA— (Liu *et al.*, 2000 b; Roceri *et al.*, 2002).

6. Marco Metodológico

6.1. Sujeto de estudio

Se utilizaron 60 ratas albinas de la cepa *Sprague-Dawley*, provenientes de Bioterio de la Facultad de Ciencia de la Salud de la Universidad de Carabobo. Durante toda la experiencia, las condiciones ambientales fueron controladas respecto a temperatura (ambiente), ruido ambiental y ciclo día-noche de 12 horas luz/12 horas oscuridad.

Durante el proceso de experimentación las ratas se ubicaron en el Laboratorio de Neurobiología Conductual de la Facultad de Ciencia de la Salud, Edificio de Biomédica Dr. Guillermo Mujica Sevilla de la Universidad de Carabobo. Se colocaron en jaulas de hierro, en las cuales se colocó un bebedero graduado para el agua, una cama hecha de concha de arroz y un recipiente metálico para el alimento comercial (Protican); el agua y el alimento se administraron *ad libitum*.

6.2. Tratamientos

Para la obtención de los neonatos, se realizó una monta, en el bioterio de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, utilizando un macho por cada dos hembras (por grupo), este se retiró quince días después. Una vez que las ratas presentaron signos de embarazo, se trasladaron al laboratorio de Neurobiología Conductual de la Facultad de Ciencia de la Salud, Edificio de Biomédica Dr. Guillermo Mujica Sevilla de la Universidad de Carabobo; las crías nacieron 21-23 días después de la monta. El día del

nacimiento se tomó como el día post natal 0 o PND 0. A partir del PND 2, los cachorros machos fueron retirados de sus jaulas de maternidad a las jaulas adyacentes y se expusieron diariamente a un período de 180 minutos de privación materna desde ese día al PND 14. Esto se realizó en jaulas metálicas (6 x 6 x 12 cm), conservando una temperatura corporal de 36 °C. El estudio se realizó con Veinte (60) ratas machos, que conformaron dos grupos de trabajo, el grupo “A” que fue el que recibió aislamiento materno y el grupo “B” el cual no recibe aislamiento (A y B).

6.2.1. Grupo A: Aislamiento Materno

A los individuos del grupo “A”, conformado por 30 machos, se le aplicó aislamiento materno durante entre el PND 2 al 14. Este grupo a su vez, se dividió en dos subgrupos de 15 ratas, a uno de ellos se les aplicó un tratamiento que consistió en la administración de 10 mg.Kg-1 de Memantina (grupo MEM) vía subcutánea, antes del periodo de aislamiento. El otro tratamiento se utilizó como control, y consistió en el suministró de solución fisiológica antes del aislamiento (Tabla I). Diariamente se calculó la dosis del medicamento con base en el peso corporal de cada individuo, y se inyectó por vía subcutánea, inmediatamente después de las tres horas de aislamiento. Luego de aplicado el tratamiento, las crías se regresaron a la jaula junto a su madre. El volumen final de la droga y solución inyectada fue de 0,1 ml.

El periodo de separación para los grupos experimentales fue de tres horas diarias. En las semanas 4^{ta}, 7^{ma} y 10^{ma} se aplicó la siguiente prueba Test del Laberinto en T la cual miden el comportamiento mediante la capacidad cognitiva. Se mantuvo a las crías en un cuarto diferente del de la madre. A las ratas del grupo control no se realizó el aislamiento materno, pero si se le realizo manipulación de las crías durante el período de separación de los otros individuos. La manipulación consistió en levantar cada recién nacido de la jaula, revisarlo, tocarlo y luego devolverlo a su caja de hábitat con su madre.

6.2.2. Grupo B: Sin Aislamiento Materno

El grupo “B” estuvo formado por 30 ratas que no recibieron aislamiento materno, este a su vez se dividió en dos grupos de 5 ratas, uno que se le agregó Memantina (grupo MEM), el cual se le suministró (10mg.Kg-1) en dosis neuroprotector. El otro grupo de 15 ratas, se trató con solución fisiológica y se utilizó como control; la solución fisiológica cumple la función de un placebo (Tabla I).

Tabla I. Descripción de los tratamientos aplicados a ratas macho de la cepa Sprague – Dawley utilizados para identificar el efecto de la memantina sobre el volumen hipocampal

Grupo	Tratamiento	Descripción	Edad (semana)	n
B	1	Control sin memantina y sin aislamiento	4	5
			7	5
			10	5
A	2	Experimental sin memantina con aislamiento materno	4	5
			7	5
			10	5
A	3	Memantina con aislamiento materno	4	5
			7	5
			10	5
B	4	Memantina sin aislamiento	4	5
			7	5
			10	5

6.3. Prueba Conductual

6.3.1. Laberinto en T (T-maze)

Para evaluar la capacidad cognitiva de los roedores se utilizó el laberinto en T, que consiste en una estructura con paredes de madera elevadas en forma de una T en posición horizontal (Figura 1). En el caso de las ratas las paredes deben ser de 30 cm (Robert, *et al.*, 2006). Durante el experimento los animales se colocan en la base de la T y les permite elegir uno de los dos brazos. La prueba se aplicó en los individuos experimentales de todos

los tratamientos en las semanas 4^{ta}, 7^{ma} y 10^{ma}. El día previo a la prueba se colocó a la rata durante 5 minutos dentro del laberinto para la adecuación y 24 horas después se realizó la experimentación con una duración de 2 minutos por rata, en donde se registró el número de errores, es decir el número de veces que repite un mismo brazo. Las pruebas se realizaron en horas de la mañana entre el periodo de 12:00 p. m. a 2:00 p. m.

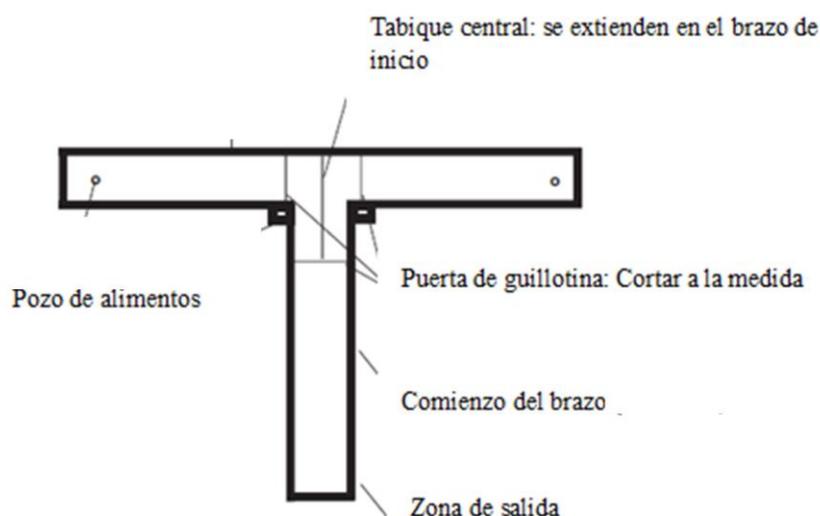


Figura 1. Esquema del diseño del Laberinto en T utilizado en las pruebas comportamentales (Tomado de Robert & Rawlins, 2006)

6.4. Extracción del cerebro y corte a nivel del hipocampo

Para realizar la extracción del cerebro, se anestesió a la rata por medio de Tiopental aplicado por vía intraperitoneal en una dosis de 60 mg por cada kilo. Luego de 3 a 5 minutos, tiempo en el cual la anestesia hizo efecto, se realizó un corte en la línea media abdominal para la apertura de la piel, seguidamente se realizó un corte en el ligamento hepatofrénico, se retiró el hígado, se cortó el diafragma de manera que colapsen los pulmones. Luego se cortó el ligamiento carticofrénico y la aorta abdominal para permitir el desangrado de la rata. Se realizó la extracción de la sangre mediante perfusión, utilizando una inyectadora de 10 cc solución fisiológica colocada en el ventrículo izquierdo (Figura

2). La solución fisiológica se colocó tres veces hasta completar un volumen de 30 cc. Una vez extraída la sangre se procedió a inyectar 10 cc de formol al 20%, igualmente en el ventrículo izquierdo. Luego de este procedimiento se decapito al animal para realizar la extracción cerebral, la cual se realizó luego de que la cabeza permaneciera 24 horas en un congelador. Para ello se retiró la piel hasta exponer el cráneo, y luego se van retirando los fragmentos de hueso hasta extraer el cerebro, el cual se almacena en un recipiente previamente etiquetado con formol al 20%. El protocolo experimental está éticamente validado, la cual garantiza que no se contravengan las normas bioéticas básicas de manejo y cuidado de los animales.

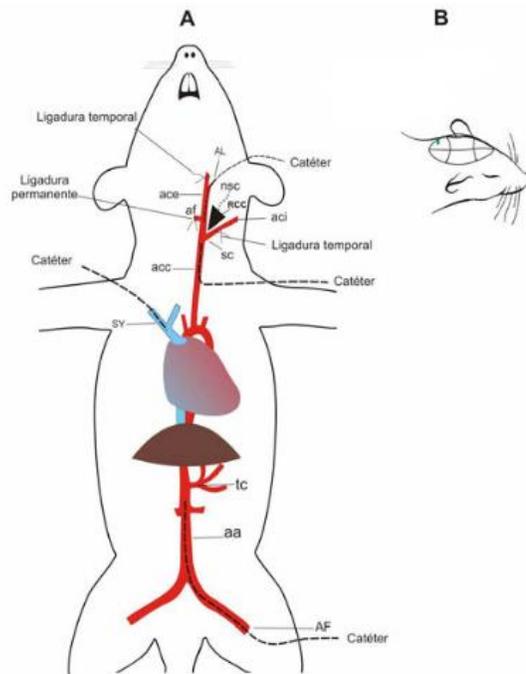


Figura 2. Esquema del procedimiento quirúrgico para aislar circulatoriamente el seno del cuerpo carotídeo en la ratona (a) y la inserción cerebral (b). aa, aorta abdominal; acc, arteria carótida común; ace, arteria carótida externa; aci, arteriacarotida interna; AF, arteria femoral; af, arteria faríngea; AL, arteria lingual; LCRa, líquido cefalorraquídeo artificial; NSC, nervio del seno carotídeo; NTSc, núcleo del tracto solitario, RCC, receptores del cuerpo carotídeo; sc, seno carotídeo; SS, somatostatina; SY, seno yugular; tc, tronco celiaco (Mendoza, et al., 2006)

Para visualizar el hipocampo, se realizaron cortes de 3mm de espesor, uno coronal a nivel de Bregma -3,80 mm e interneural 5,20 mm, y un corte horizontal de Bregma -5,32 mm e interneural de 4,68 mm, utilizando como referencia el atlas estereotáxico del cerebro de ratona (Figura 3). Luego del corte se realizó un proceso de fijación, que consistió en la deshidratación, aclaramiento e infiltración del cerebro. Los tres pasos secuenciales permiten remover toda el agua de los tejidos y reemplazarla con un medio que se solidifique y que permita el corte. En la deshidratación se utilizan alcoholes (isopropílico o etílico), en una batería de concentraciones que van desde la más baja hasta la más alta (Tabla 2) (Edna, et al., 2010).

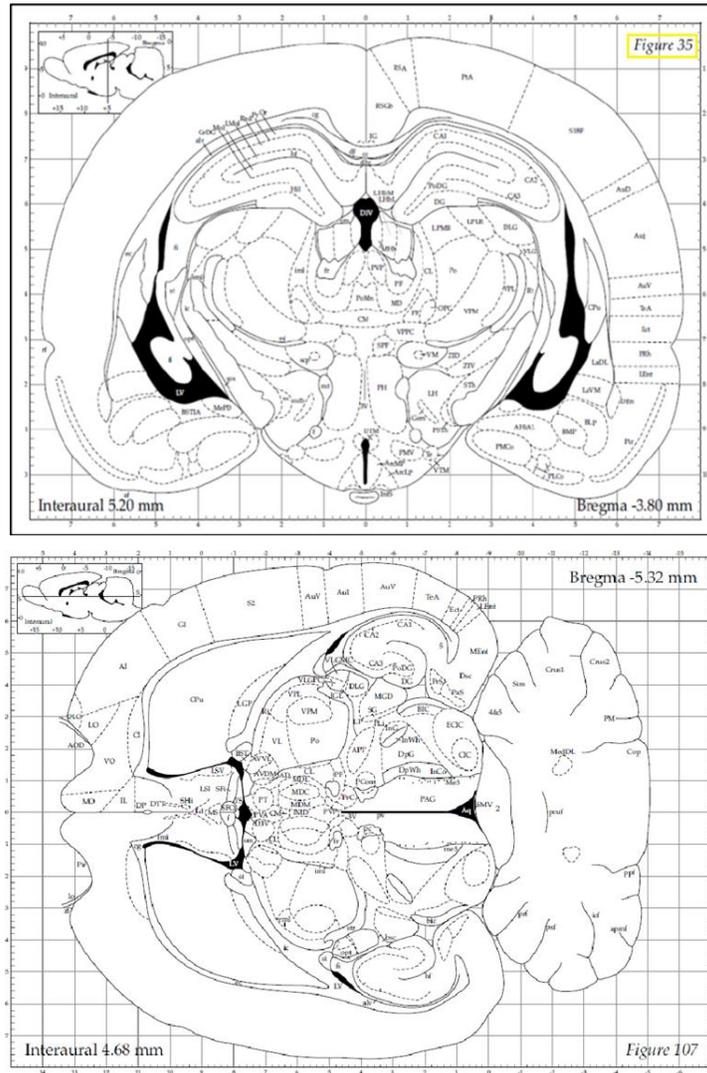


Figura 3. Corte coronal y horizontal del cerebro, donde se representa las partes internas del cerebro de Brain Paxinos.

Luego de la deshidratación los cortes se sumergen en Xilol (Tabla 2) y se embeben en parafina líquida utilizando moldes de inclusión de acero inoxidable, en los cuales se deja solidificar la parafina hasta que quede convertida en bloques, posteriormente se almacenan en frío. Durante proceso de inclusión se colocó el tejido en el molde de acero inoxidable el cual se llenó con la parafina, luego se colocó la cajilla de plástico que contendrá el código y el tejido que se está utilizando en ese momento. Rápidamente se forma el bloque, se le da la forma al tejido con el fin de que posea la orientación adecuada para el estudio utilizando pinzas calentadas. Una vez transcurrido cerca de 10 minutos la parafina se solidifica, en ese momento se procedió a separar el molde de la cajilla de inclusión (Edna, *et al.*, 2010). El corte se realizó en un micrótomo a una 4 micra, utilizando una placa en la cual se tendrá el montaje del tejido. Se tomaron fotografías de los cortes con una cámara digital Samsung de 8 MP, 10 x zoom, y se procesaron en el Programa ImageJ (Abràmoff *et al.*, 2004), para obtener el volumen total hipocampal, además de realizar mediciones de la longitud de la corteza auditiva primaria, el *striatum* y la corteza orbito frontal, en ambos hemisferios, además del cuerpo calloso (Figura 4).

Tabla II. Batería de soluciones utilizadas para fijar los cortes de las estructuras cerebrales a nivel del hipocampo.

Solución	Tiempo
Formol salino 20%	24 horas
Isopropanol 75%	30 min
Isopropanol 85%	30 min
Isopropanol 95%	30 min
Isopropanol 100%	30 min
Isopropanol 100%	30 min
Xilol	1 hora
Xilol	1 hora
Parafina (58°C)	1 hora
Parafina (58°C)	1 hora

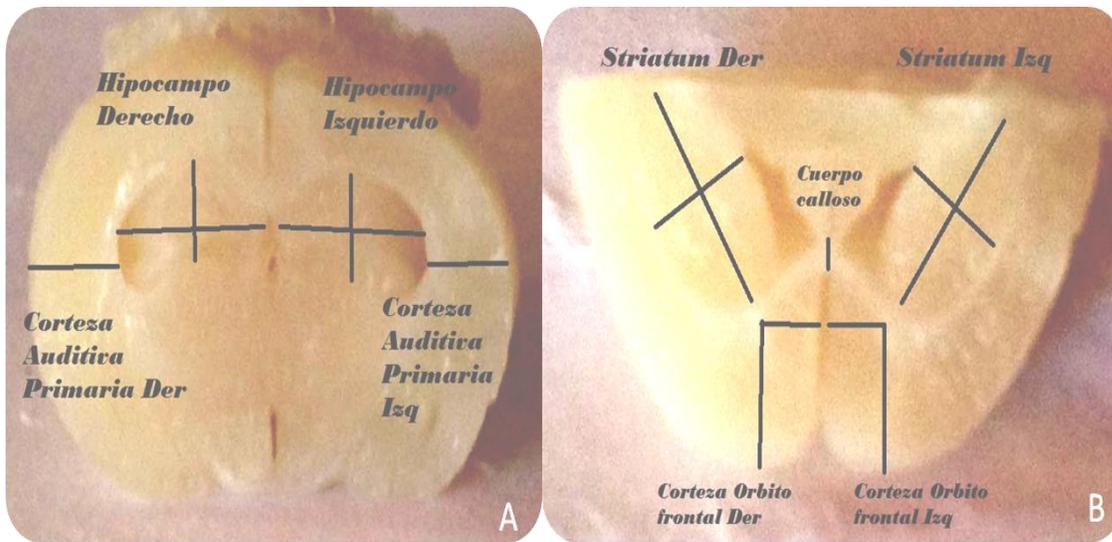


Figura 4. Regiones cerebrales a medir, A-) corte coronal del cerebro y B-) corte horizontal del cerebro (Ezequiel Uribe & Francis Bolívar, 2016)

La corteza orbito frontal se midió solo tomando en cuenta el segmento vertical (para ver espesor), de tal manera que esa región, la corteza sensitiva primaria y el cuerpo calloso representará solo en espesor (unidimensional), mientras que a través del área se midió el hipocampo y el *striatum* (bidimensional). Para todos los valores, se aplicó una conversión en relación con la unidad de medida que trabajaremos (mm). Obviamente para aquellas a las que se midió el área será mm^2 . Además, a los cerebros de 4 semanas se aplicó una reducción del 25% a toda la data debido a que los cerebros a esa edad son 25% más pequeños que los de 7 o 10 semanas, no se realizó con los cerebro de las otra semana debido a que no hay diferencias significativas en tamaño del cerebro de 7 o 10 semanas por lo que permanecen igual.

6.5. Análisis de Datos

Para el análisis de los datos se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) para verificar diferencia del volumen hipocampal y longitud de la corteza auditiva primaria, *striatum*, corteza orbito frontal y cuerpo calloso, entre grupos, comparando la diferencia de las ratas sometidas a aislamiento y con las que no se le realizó el aislamiento, de la misma manera a las que se suministró el fármaco y a las que no recibió el fármaco. La prueba de Tukey se utilizó para probar si las medianas de dos muestras independientes son diferentes, para el análisis de los datos del laberinto como del volumen hipocampal. Se aplicó un Análisis de Componentes Principales (ACP) para explorar diferencias entre los grupos experimentales y la edad en función de las estructuras cerebrales medidas. Para todas las pruebas se utilizó el programa PAST vs 3.01 (Hammer *et al.*, 2001).

7. Resultados

El protocolo de separación materna durante la lactancia ha sido ampliamente utilizado para inducir estrés crónico durante la primera etapa de vida en las ratas y estudiar sus efectos a largo plazo como la enfermedad de la esquizofrenia. En este caso, se evaluaron por medio del fármaco (Memantina) el efecto que genera en las regiones cerebrales con la finalidad de implementar el medicamento como una medida preventiva de la enfermedad.

Para el hipocampo derecho se observaron diferencias significativas para todos los tratamientos al aplicar un ANOVA para las tres edades (4 semanas $F=5,73$, $p<0,05$; 7 semanas $F=17,5$, $p<0,01$; 10 semanas $F=9,48$, $p<0,05$), estos resultados se presentan en la Figura 5. Para cada edad, las letras representan señalan diferencias entre grupos, allí se observa que para los individuos de las semanas 4 y 10 no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos con memantina, mientras que para las ratas de la semana 7 si se observó diferencia con esta prueba, mientras que ninguno de los diagramas presentan valores atípicos. Se tiene que el tratamiento control para la edad de 4 semanas

presenta diferencia estadística con un mayor volumen del hipocampo derecho, sin embargo para las semanas 7 y 10 de edad, se observa mayor volumen en el tratamiento que presenta aislamiento materno.

Así mismo se puede observar que el promedio de las muestras para la edad 4 de los tratamientos 3 y 4 es relativamente igual encontrándose entre los valores de 50,259 – 54,177 mm², mientras que para el tratamiento 2 posee un promedio de 61,918mm², además se observa que el 1 se posee un valor de 84,914 mm².

Para la edad 7 se observa que todas las muestras presentan diferentes promedios, sin embargo entre los tratamientos 1, 3 y 4 poseen valores aproximados 84,244; 98,992; 69,058 mm², mientras que para el tratamiento 2 posee un valor de 133,788 mm².

Para la edad 10 los tratamientos 3 y 4 es relativamente igual encontrándose entre los valores de 95,178 – 111,848 mm², mientras que para el tratamiento 2 posee un promedio de 143,842 mm², además se observa que el 1 se posee un valor de 120,888 mm².

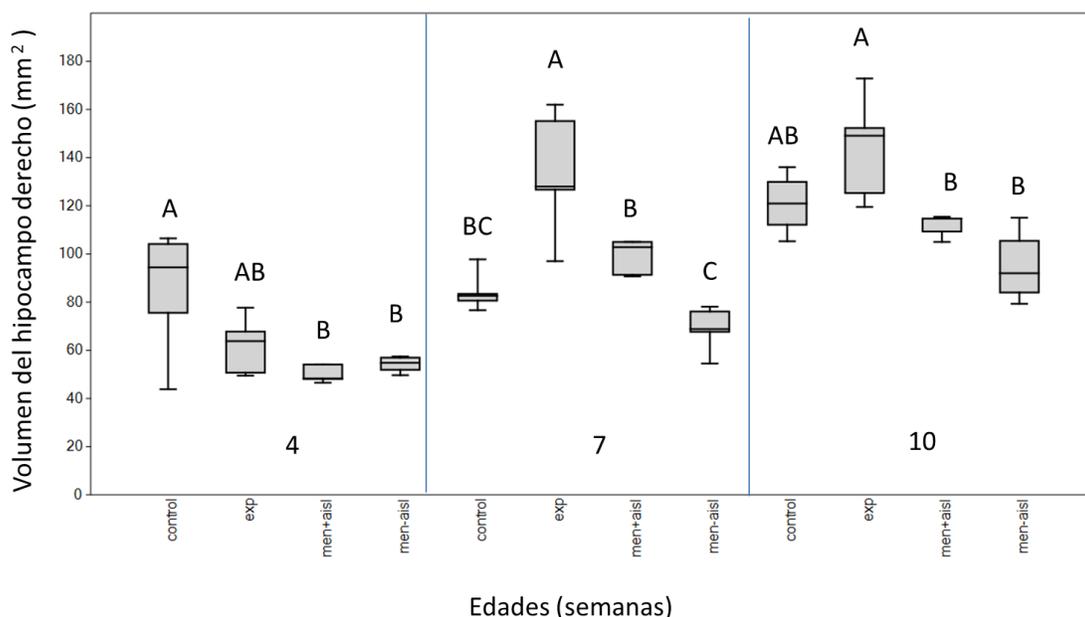


Figura 5. Diagrama de caja para los valores del hipocampo derecho para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. Para cada edad las letras señalan diferencia entre grupo. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)

Para el hipocampo izquierdo se observaron diferencias significativas para todos los tratamientos al aplicar un ANOVA para las tres edades (4 semanas $F=15,8$, $p<0,01$; 7 semanas $F=29,6$, $p<0,01$; 10 semanas $F=17,5$, $p<0,01$), estos resultados se presentan en la Figura 6. Para cada edad, las letras señala diferencia ente grupo, allí se observa, que para las ratas de la semana 7 y 10 no se visualizó diferencias al aplicar una prueba de Tukey entre los tratamientos con memantina, mientras que para la semana 4 si se ve la diferencia.; sin embargo ninguno de los diagramas presenta valores atípicos. Se tiene que el tratamiento control parra la edad de 4 semanas presenta diferencia estadística con un mayor volumen del hipocampo izquierdo, sin embargo para las semanas 7 y 10 de edad, se observa mayor volumen en el tratamiento que presenta aislamiento materno.

Así mismo, se puede observar que el promedio de la muestra para la edad 4 de los tratamiento 2 y 3 es relativamente igual encontrándose entre los valores de 44,946 – 58,663 mm², mientras que para el tratamiento 4 posee un valor de 65,775 mm², además se observa que para el 1 se posee un promedio de 79,629 mm².

Para la edad 7 se observa que todas las muestras presentan diferentes promedios, sin embargo entre los tratamientos 1, 3 y 4 poseen valores aproximados 71,184; 76,620; 59,146 mm², mientras que para el tratamiento 2 posee un valor de 149,436 mm².

Para la edad 10 los tratamientos 3 y 4 es relativamente igual encontrándose entre los valores de 78,836; 57,556 mm², mientras que para el tratamiento 2 posee un valor de 118,376 mm², además se observa que para el 1 el promedio fue de 129,350 mm².

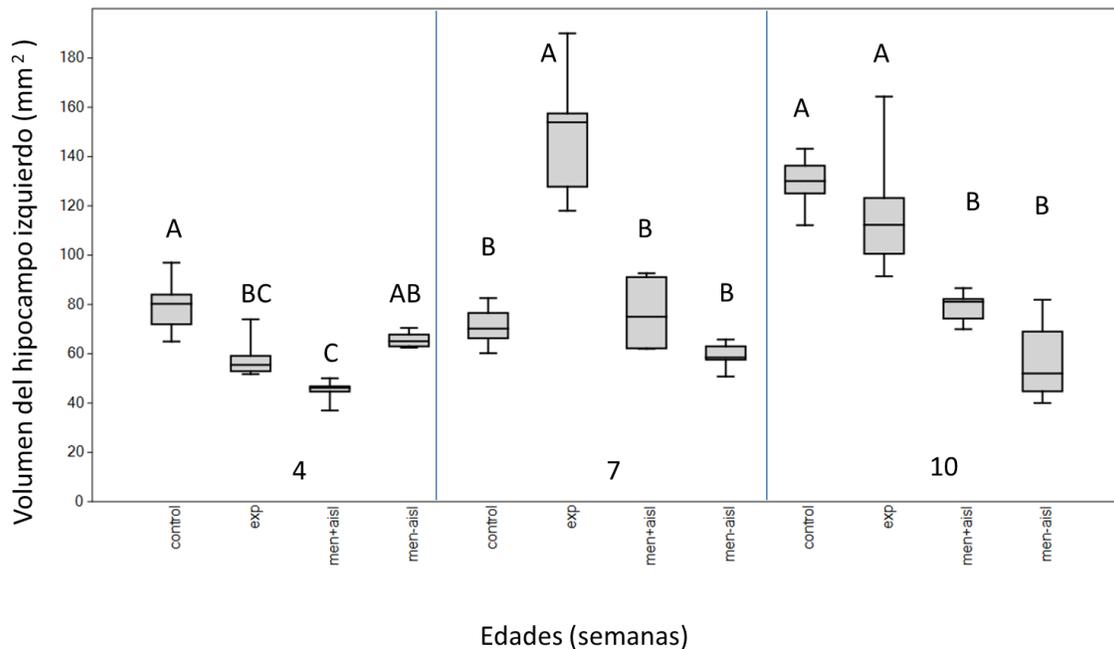


Figura 6. Diagrama de caja para los valores del hipocampo izquierdo para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. Para cada edad las letras señalan diferencias entre grupo. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)

Para el corteza frontal derecha se observaron diferencias significativas para todos los tratamientos al aplicar un ANOVA para las tres edades (4 semanas $F=1,15$, $p>0,05$; 7 semanas $F=8,18$, $p<0,05$; 10 semanas $F=1,34$, $p<0,05$), estos resultados se presentan en la Figura 7. Para cada edad, las letras señala diferencia entre grupo, allí se observa que para las semana de edad de 4, 7 y 10 no se ve una diferencia al aplicar una prueba de Tukey entre los tratamientos con memantina, además ninguno de los diagramas presenta valores atípicos. Se tiene que el tratamiento experimental que presenta aislamiento materno parra la edad de 4 semanas muestra diferencia estadística con un mayor volumen de la corteza frontal derecha, sin embargo para la semana 7 de edad se observa mayor volumen en el tratamiento que presenta control, mientas que para los individuos de la semana 10 de edad

que tiene mayor volumen de la corteza frontal derecha en las ratas sometidas a aislamiento materno.

Así mismo se puede observar que el promedio de las muestras para la edad 4 de todos los tratamientos es relativamente igual encontrándose entre los valores de 0,862 – 0,939 mm².

Para la edad 7 se observa que todas las muestras presentan diferentes promedios, sin embargo entre los tratamientos 2, 3 y 4 poseen valores de 1,264 – 1,358 mm², mientras que para el tratamiento 1 posee un promedio de 1,650 mm². Para la edad 10 los tratamientos 3 y 4 es relativamente igual encontrándose entre los valores de 1,334 – 1,372 mm², mientras que para los tratamientos 1 y 2 posee un promedio de 1,410 – 1,96 mm². No hay diferencias significativas en el volumen de la corteza frontal derecha entre tratamientos, para las edades de 4 semanas y 10 semanas, indicando que esta estructura no se ve afectada por el aislamiento ni por el uso del fármaco. Para la edad de 7 semanas hay diferencia entre el control y los demás tratamientos.

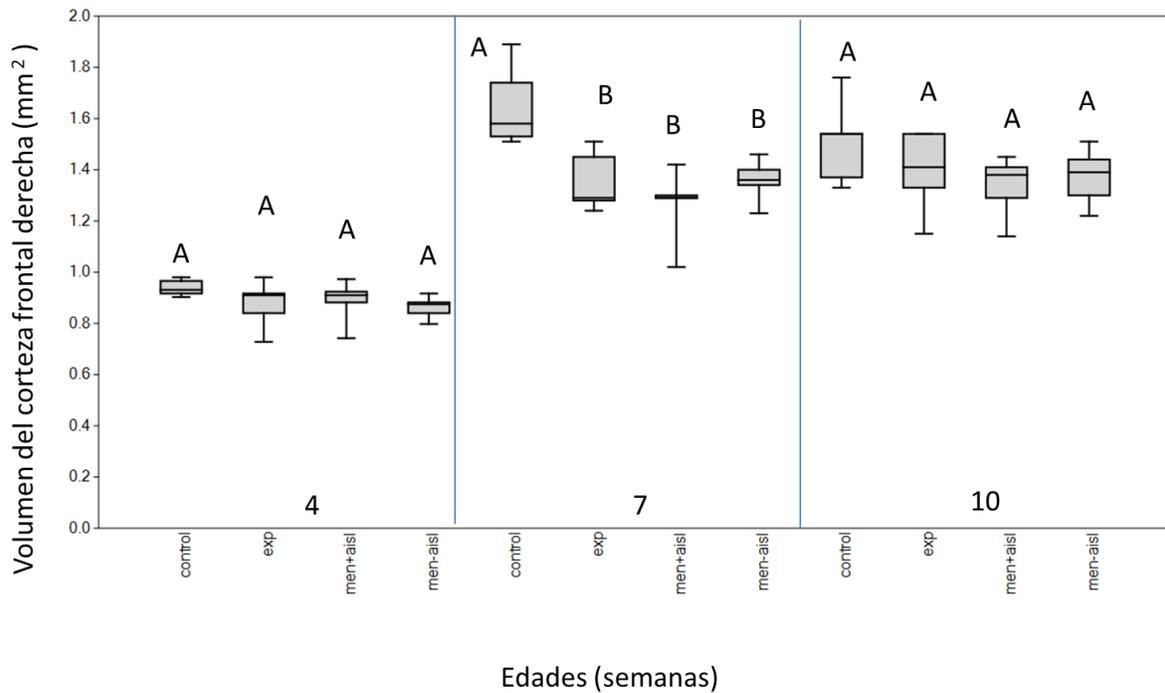


Figura 7. Diagrama de caja para los valores del corteza frontal derecha para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. Las letras representan diferencia entre grupos. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)

Para el corteza frontal izquierda se observaron diferencias significativas para todos los tratamientos al aplicar un ANOVA para las tres edades (4 semanas $F=6,58$, $p<0,05$; 7 semanas $F=5,94$, $p<0,05$; 10 semanas $F=6,30$, $p<0,01$), estos resultados se presentan en la Figura 8. Para cada edad, las letras presentan cambio entre grupo, allí se observa que para las ratas de las semanas 4 y 10 no se obtiene diferencias al aplicar una prueba de Tukey entre los tratamientos con memantina, mientras que para la semana 7 si se observaron diferencias. Además ninguno de los diagramas presenta valores atípicos. Se tiene que el tratamiento experimental que presenta aislamiento materno para la edad de 4 semanas muestra diferencia estadística con un mayor volumen de la corteza frontal izquierda, de la

misma manera se observa que para la semana 7 de edad, mientras que para los individuos de la semana 10 de edad se tiene que el mayor volumen de la corteza frontal izquierda en las ratas sometidas al efecto de la memantina.

Así mismo se puede observar que el promedio de las muestras para la edad 4 de los tratamientos 1, 3 y 4 es relativamente igual encontrándose entre los valores de 0,918 – 0,931 mm², mientras que para el tratamiento 2 posee un valor de 1,040 mm².

Para la edad 7 se observa que todas las muestras presentan diferentes promedios, sin embargo entre los tratamientos 2, 3 y 4 poseen valores 1,430; 1,316; 1,146 mm², mientras que para el tratamiento 1 posee un promedio de 1,454 mm². Para la edad 10 los tratamientos 3 y 4 con valores de 1,344 – 1,372 mm², mientras que para el tratamiento 2 posee un promedio de 1,394 mm², además se observa que para el 1 se posee 1,596 mm².

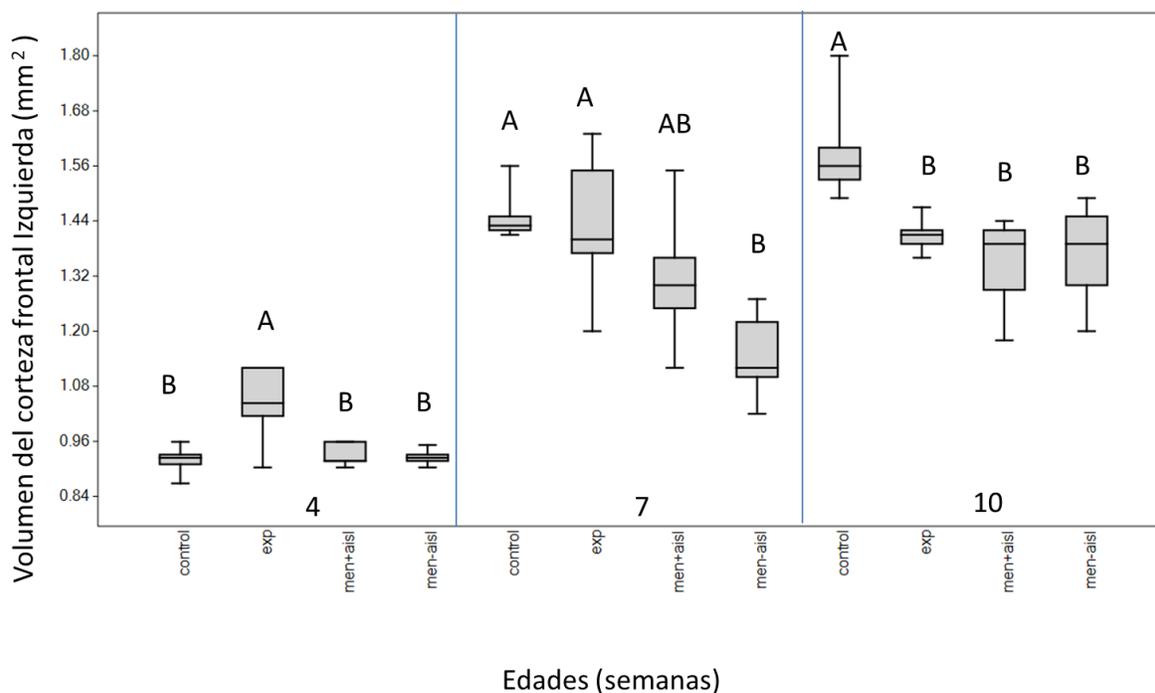


Figura 8. Diagrama de caja para los valores del corteza frontal izquierda para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. Cada edad las letras señalan diferencia entre grupo. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)

Para el *striatum* derecho se observaron diferencias significativas para todos los tratamientos al aplicar un ANOVA para las tres edades (4 semanas $F=27,7$, $p<0,01$; 7 semanas $F=8,02$, $p<0,05$; 10 semanas $F=16,2$, $p<0,01$, estos resultados se presentan en la Figura 9. Para cada edad, las letras representan diferencias entre grupo, allí se nota que para las 7 y 10 semanas no se observaron diferencias al aplicar una prueba de Tukey entre los tratamientos con memantina, mientras que para la semana 4 si se observaron. Se tiene que ninguno de los diagramas presenta valores atípicos. Se tiene que el tratamiento experimental que presenta aislamiento materno parra la edad de 4 semanas muestra diferencia estadística con un mayor volumen del *striatum* derecho, de la misma manera se

observa que para la semana 7 de edad, mientras que para los individuos de la semana 10 de edad se tiene que el mayor volumen del *striatum* derecho en las ratas sometidas al efecto de la memantina.

Así mismo se puede visualizar que el promedio de las muestras para la edad 4 de todos los tratamientos es diferente, teniendo que el tratamiento 1 con 319,467 mm², el tratamiento 2 con 151,351 mm², el 3 con 329,676 mm² y finalmente el tratamiento 4 con 129,587 mm².

De la misma manera se observar que para la edad 7, el promedio de todos los tratamientos es diferente, teniendo que el tratamiento 1 con 251,710 mm², el tratamiento 2 con 305,798 mm², el 3 con 223,896 mm² y finalmente el tratamiento 4 con 197,160 mm². Para la edad 10 se tiene que todos los tratamientos presentan un promedio diferentes, para el tratamiento 1 con 334,998 mm², el tratamiento 2 con 368,762 mm², el 3 con 247,072 mm² y finalmente el tratamiento 4 con 314,998 mm².

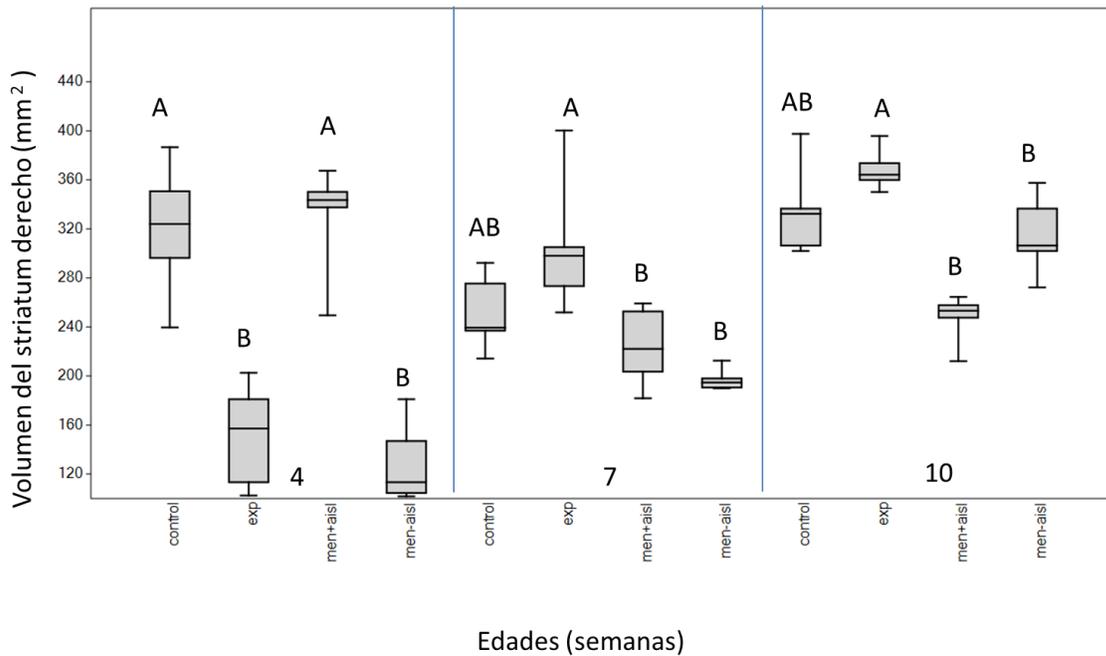


Figura 9. Diagrama de caja para los valores del *striatum* derecho para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. Cada edad las letras señalan diferencias entre grupo. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)

Para el *striatum* izquierdo se observaron diferencias significativas para todos los tratamientos al aplicar un ANOVA para las tres edades (4 semanas $F=3,45$, $p<0,05$; 7 semanas $F=5,28$, $p<0,01$; 10 semanas $F=20,8$, $p<0,01$), estos resultados se presentan en la Figura 10. Para cada edad, las letras señalan diferencias entre grupos, allí se observa que para las semanas 4 y 7 no se observaron diferencias al aplicar una prueba de Tukey entre los tratamientos con memantina, mientras que para la semana 10 si se observaron diferencias. Se tiene que ningún diagrama presenta valores atípicos. Se observa que el tratamiento experimental que presenta aislamiento materno para la edad de 4 semanas muestra diferencia estadística con un mayor volumen del *striatum* izquierdo, para la

semana 7 de edad el grupo con mayor volumen del *stiatum* izquierdo se encuentra en el tratamiento de memantina con aislamiento, de la misma manera se tiene para los individuos de la semana 10 de edad.

Así mismo se puede observar que el promedio de las muestras para la edad 4 de los tratamientos 2, 3 y 4 es relativamente igual encontrándose entre los valores de 148,697; 165,980; 148,534 mm², mientras que para el tratamiento 1 posee un valor de 179,497 mm².

Para la edad 7 se observa que el promedio de las muestras de los tratamientos 2, 3 y 4 poseen valores de 205,640; 201,572; 198,184 mm², mientras que para el tratamiento 1 posee un valor de 265,448 mm². Para la edad 10 se observa que todas las muestras presentan diferentes promedios, sin embargo entre los tratamientos 1 y 4 presentan un valor de 324,008 – 316,008 mm² aproximadamente, mientras que para el tratamiento 2 posee un valor de 392,368 mm², además se observa que para el 3 se posee un promedio de 218,924 mm².

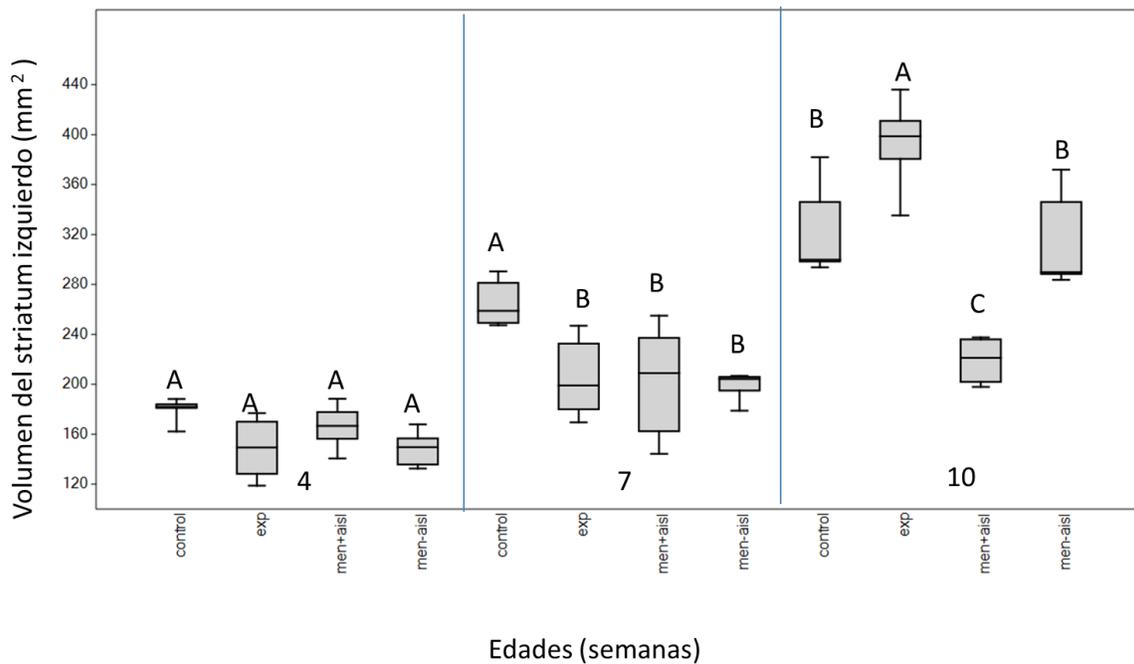


Figura 10. Diagrama de caja para los valores del striatum izquierdo para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. Para cada edad las letras señalan diferencia entre grupo. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)

Para el corteza auditiva primaria derecha se observaron diferencias significativas para todos los tratamientos al aplicar un ANOVA para las tres edades (4 semanas $F=19,5$, $p<0,05$; 7 semanas $F=15,3$, $p<0,01$; 10 semanas $F=71,9$, $p<0,01$), estos resultados se presentan en la Figura 11. Para cada edad, las letras señalan diferencia entre grupo, allí se observa que para la semana 10 no se tiene diferencia al aplicar una prueba de Tukey entre los tratamientos con memantina, mientras que para las 4 y 7 semanas si se observaron diferencia.

Además se observa que ninguno de los diagramas presenta valores atípicos. Se tiene que el tratamiento experimental que presenta aislamiento materno parra la edad de 4

semanas muestra diferencia estadística con un mayor volumen del corteza auditiva primaria derecho, se observa que para la semana 7 de edad que el mayor volumen se encuentra en el tratamiento control, de la misma manera se tiene en los individuos de la semana 10 de edad.

Así mismo se puede ver que el promedio de las muestras para la edad 4 de los tratamientos 1 y 3 es relativamente igual encontrándose entre los valores de $0,819 - 0,685 \text{ mm}^2$, mientras que para el tratamiento 2 es de $0,953 \text{ mm}^2$, además se observa que para el 4 se posee un valor de $0,581 \text{ mm}^2$.

Para la edad 7 se observa que todas las muestras presentan diferentes promedios, sin embargo entre los tratamientos 1 y 3 poseen valores de $1,010 - 1,098 \text{ mm}^2$, mientras que para el tratamiento 2 posee un promedio de $1,360 \text{ mm}^2$, y para el tratamiento 4 posee valores de $0,878 \text{ mm}^2$. Para la edad 10 los tratamientos 3 y 4 es relativamente igual encontrándose entre los valores de $0,932 - 1,070 \text{ mm}^2$, mientras que para el tratamiento 2 es de $1,596 \text{ mm}^2$, además se observa que para el 1 es de $1,410 \text{ mm}^2$.

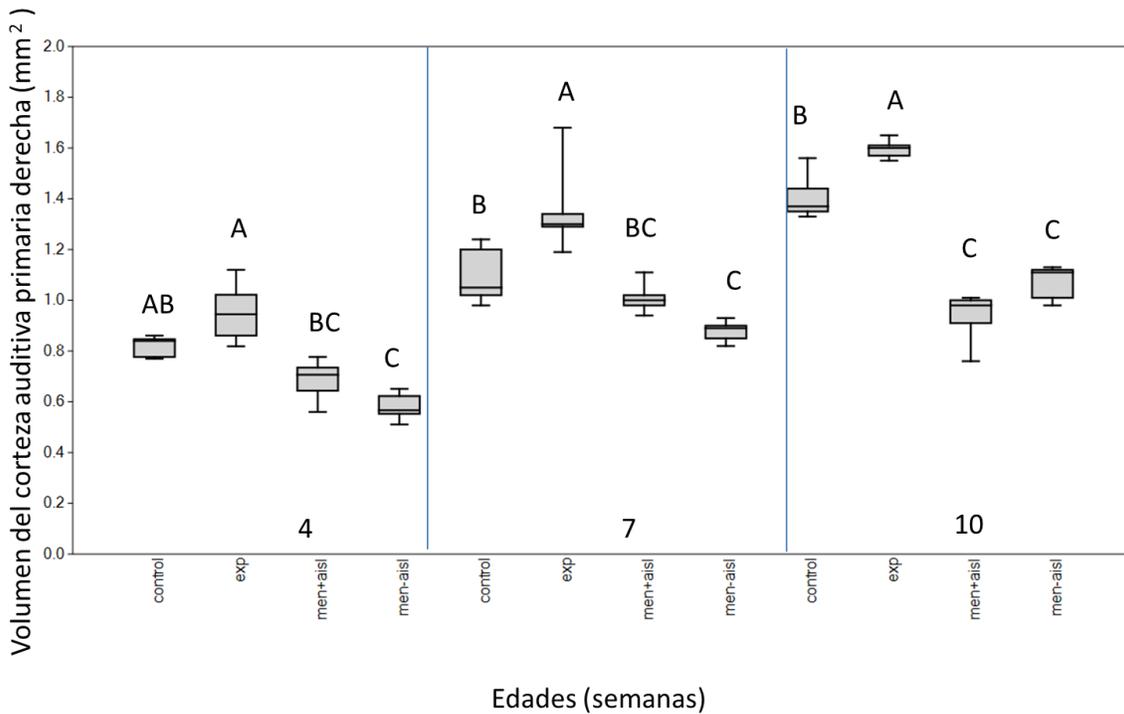


Figura 11. Diagrama de caja para los valores del corteza auditiva primaria derecha para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. Para cada edad las letras señalan diferencia entre grupo. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)

Para el corteza auditiva primaria izquierda se observaron diferencias significativas para todos los tratamientos al aplicar un ANOVA para las tres edades (4 semanas $F=19,7$, $p<0,01$; 7 semanas $F=23,4$, $p<0,01$; 10 semanas $F=14,9$, $p>0,05$), estos resultados se presentan en la Figura 12. Para cada edad, las letras señalan diferencias entre grupo, allí se observa que para la semana 4 no se tiene diferencias al aplicar una prueba de Tukey entre los tratamientos con memantina, mientras que para las semanas 7 y 10 si se observaron diferencias, sin embargo ninguno de los diagramas presentan valores atípicos. Se tiene que el tratamiento experimental que presenta aislamiento materno parra la edad de 4 semanas

muestra diferencia estadística con un mayor volumen del corteza auditiva primaria izquierda, de la misma manera se observa que para las semanas 7 y 10 de edad.

Así mismo se tiene que el promedio de las muestras para la edad 4 de los tratamientos 3 y 4 es relativamente igual encontrándose entre los valores de $0,519 - 0,592 \text{ mm}^2$, mientras que para los tratamientos 1 y 2 posee valores de $0,756 - 0,764 \text{ mm}^2$.

Para la edad 7 se observa que todas las muestras presentan diferentes promedios, para el tratamientos 1 posee un valor de $1,144 \text{ mm}^2$, mientras que para el tratamiento 2 es de $1,364 \text{ mm}^2$, el tratamiento 3 tiene valores de $1,024 \text{ mm}^2$ y el tratamiento 4 de $0,730 \text{ mm}^2$. Para la edad 10 los tratamientos 1 y 4 es relativamente igual encontrándose entre los valores de $0,900 - 1,066 \text{ mm}^2$, mientras que para el tratamiento 2 posee un promedio de $1,400 \text{ mm}^2$, además se observa que para el 3 es de $0,900 \text{ mm}^2$.

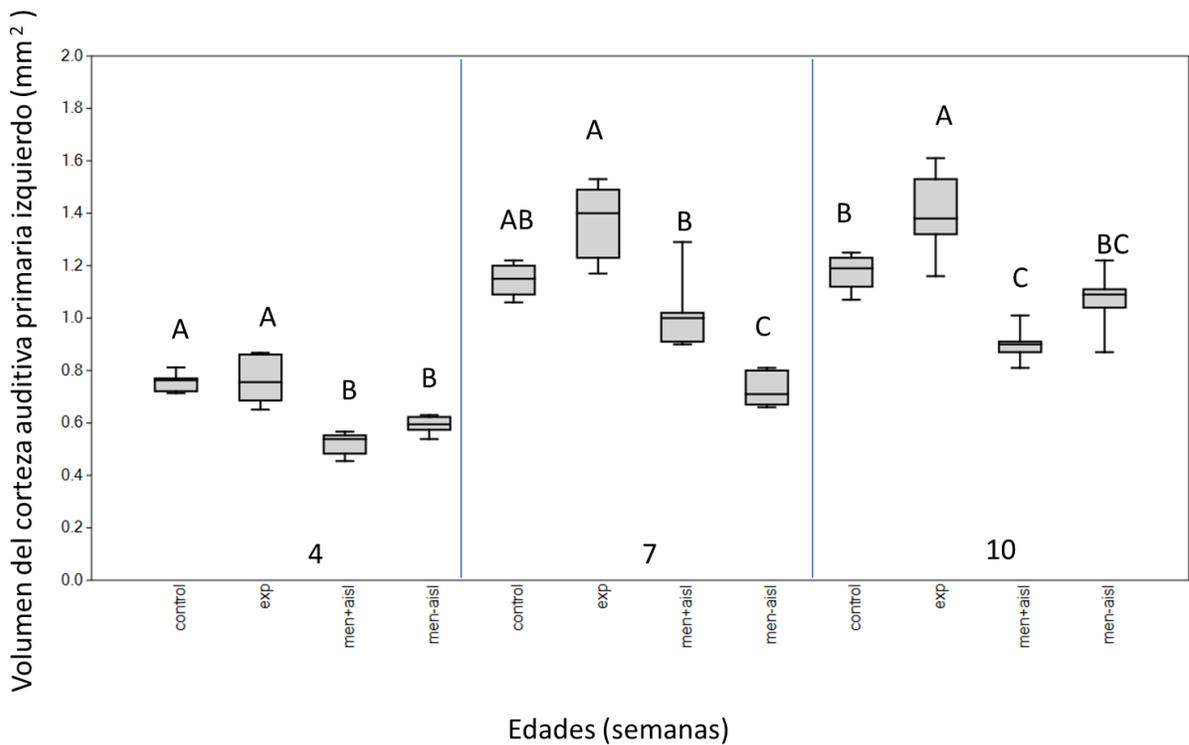


Figura 12. Diagrama de caja para los valores del corteza auditiva primaria izquierda para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)

Para el cuerpo calloso se observaron diferencias significativas para todos los tratamientos al aplicar un ANOVA para las tres edades (4 semanas $F=0,37$, $p>0,05$; 7 semanas $F=12,6$, $p<0,05$; 10 semanas $F=3,72$, $p<0,05$), estos resultados se presentan en la Figura 13. Para cada edad, las letras señalan diferencias entre grupos, allí se tiene que para la semana 4 no se observaron diferencias al aplicar una prueba de Tukey entre los tratamientos con memantina, mientras que para las semanas 7 y 10 de edad si presentan diferencias. Se visualiza que ningún diagrama presenta valores atípicos. Se tiene que el tratamiento experimental que presenta aislamiento materno para la edad de 4 semanas muestra diferencia estadística con un mayor volumen del cuerpo calloso, de la misma

manera se observa que para la semana 7 de edad, mientras que para los individuos de la semana 10 de edad se tiene que el mayor volumen del cuerpo calloso en las ratas del grupo control.

Así mismo se tiene que el promedio de las muestras para la edad 4 de los tratamientos 1, 2, 3 y 4 es relativamente igual encontrándose entre los valores de 0,232; 0,231; 0,225; 0,241 mm².

Para la edad 7 se observa que todas las muestras presentan diferentes promedios, sin embargo entre los tratamientos 3 y 4 poseen valores de 0,242 – 0,274 mm², mientras que para los tratamientos 1 y 2 posee un promedio de 0,316 – 0,380 mm². Para la edad 10 los tratamientos 3 y 4 son de 0,286 – 0,306 mm², finalmente para los tratamientos 1 y 2 presentan los valores de promedio de 0,314 – 0,382 mm².

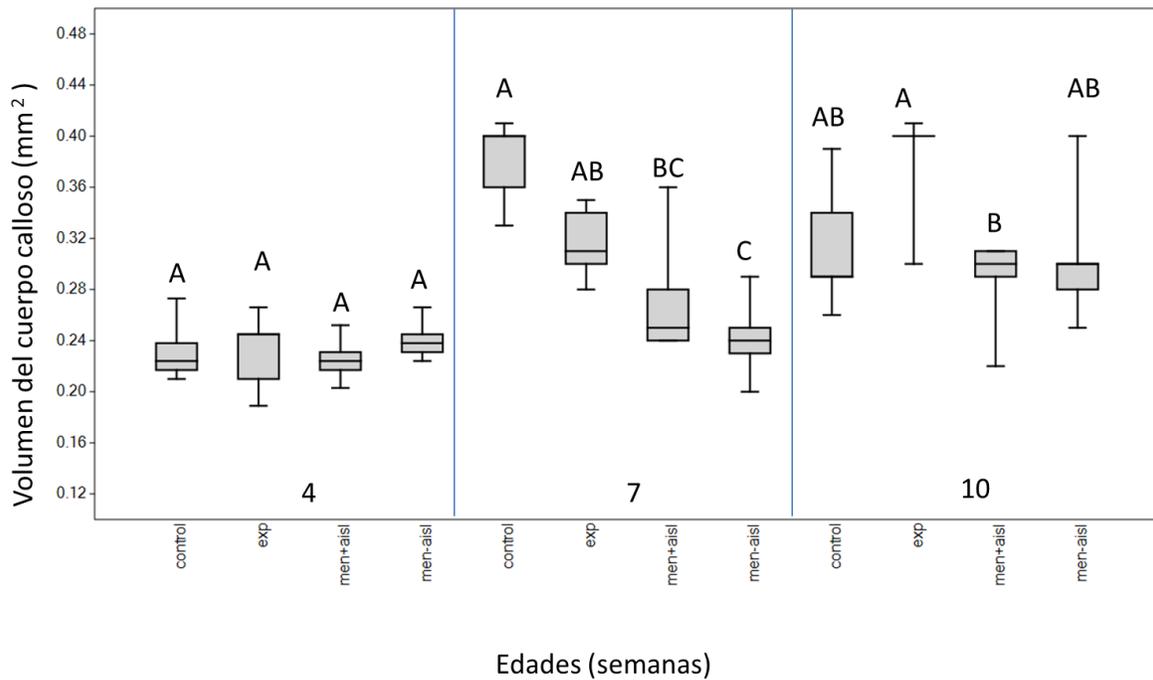


Figura 13. Diagrama de caja para los valores del cuerpo calloso para ratas macho de cuatro, siete y diez semanas de edad en cada uno de los tratamientos. Para cada edad las letras señalan diferencia entre grupo. El control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)

Tal como se observa en la figura 14, los tratamientos aplicados y el control se diferencian como grupos discretos y sin solapamiento, lo que indica que las variables memantina y aislamiento hacen que se diferencien entre sí los individuos de la edad de 4 semanas. La varianza acumulada entre los tres primeros componentes es 71,28% según el biplot las variables que se observa en la *tabla III (anexos)*. Los tratamientos con memantina se ubican en los cuadrantes III y IV, el tratamiento control en el cuadrante I, y el que se sometió a aislamiento materno entre los cuadrantes II y III. El tratamiento 1 y 2 que no se encuentra bajo el efecto de la memantina, tiene una marcada diferencia con los

tratamientos 3 y 4 que actúan bajo el efecto de la memantina. El tratamiento 2 está relacionado con la corteza frontal izquierda, corteza auditiva primaria derecha y la izquierda, sin embargo el color verde pertenece al tratamiento 1 se encuentra relacionada con el hipocampo derecho y el izquierdo, la corteza frontal derecha, el *striatum* derecho y el izquierdo; por otro lado se visualiza que el tratamiento 3 que es el de color negro y el 4 que es el naranja, ambos se encuentran relacionadas con el cuerpo caloso, estos resultados se reflejan en la prueba de Tukey (figura 13), en la misma se afirma una relación existente entre el tratamiento 3 y 4; en la *tabla IV (anexos)* se observa la relaciones de las variables.

Por otro lado se tiene que las pendientes son diferentes al igual que su inclinación para cada tratamiento, teniendo las de mayor tamaño el tratamiento 1 y el 2, sin embargo se observa que los tratamientos con memantina (3 y 4) mantiene un comportamiento similar debido a la poca dispersión de los datos, es decir se infiere que el fármaco ejerce un control semejante en todos los individuos.

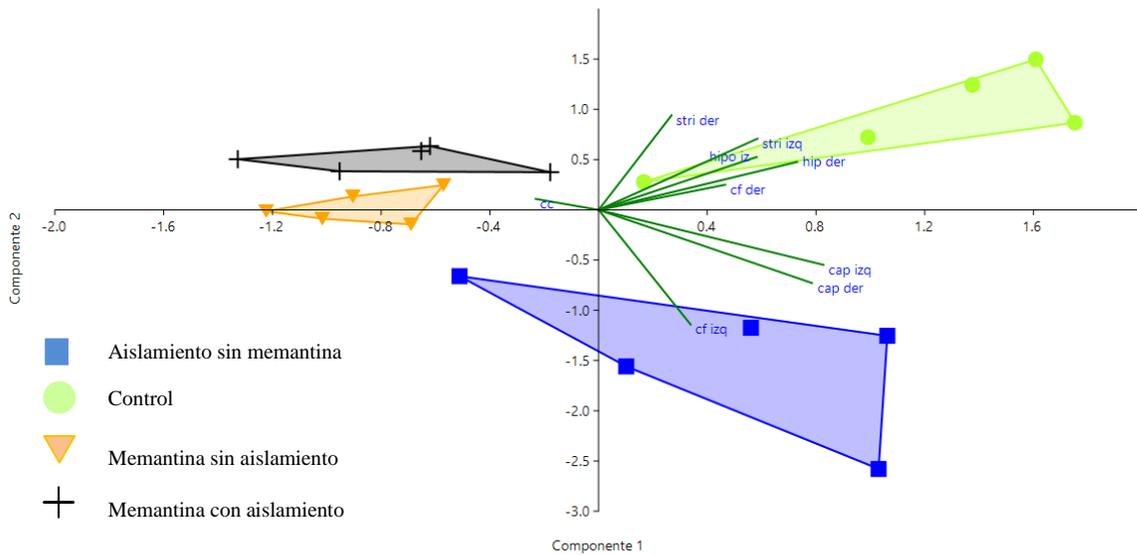


Figura 14. Biplot para los datos de regiones cerebrales medidos en ratas de 4 semanas de edad. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum derecho (stri der) e izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierda (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc)

En la figura 15 se puede observar que los tratamientos aplicados y el control se diferencian como grupos discretos y sin solapamiento lo que indica que las variables memantina y aislamiento hacen diferenciación entre sí los individuos de la edad de 7 semanas. La varianza acumulada entre los dos primeros componentes es 78,34%. Los tratamientos con memantina se ubican en los cuadrantes II y III, el tratamiento control en el cuadrante I, y el que se sometió a aislamiento materno entre los cuadrantes IV. Cada tratamiento va a influir con cada variable dependiendo de la región cerebral, el tratamiento 1 y 2 que no actúan bajo el efecto de la memantina, tiene una marcada diferencia con los tratamientos 3 y 4 que actúan bajo el efecto de la memantina. El tratamiento 2 que es el azul está relacionado con la corteza auditiva primaria derecha y la izquierda y con el hipocampo derecho y el izquierdo, sin embargo el color verde pertenece al tratamiento 1 se encuentra

relacionada con el cuerpo caloso, la corteza frontal derecha y la izquierda, el *striatum* derecho y el izquierdo; por otro lado se visualiza que el tratamiento 3 que es el de color negro tiene relación con todas regiones cerebrales y el 4 que es el naranja no se observar algún vector asociado a este tratamiento; en la *tabla VI (anexos)* se observa la relaciones de las variables.

Por otro lado se tiene que las pendientes son diferentes al igual que su inclinación para cada tratamiento, teniendo las de mayor tamaño el tratamiento 1, 2 y el 3, sin embargo se observa que el tratamiento con memantina 4 mantiene un comportamiento similar debido a la poca dispersión de los datos, es decir se infiere que el fármaco ejerce un control en los individuos.

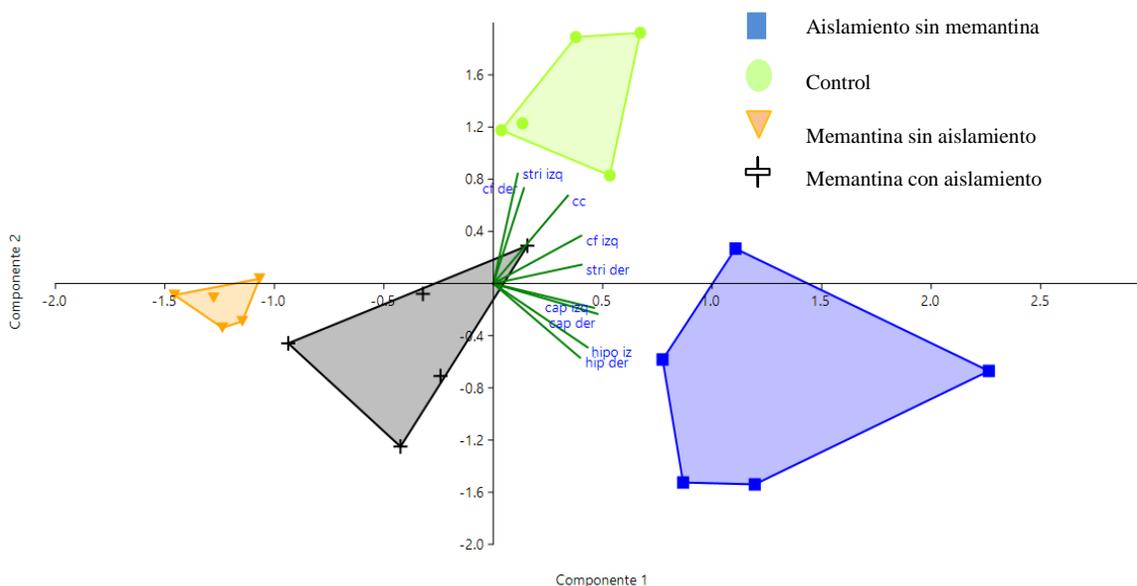


Figura 15. Biplot para los datos de regiones cerebrales medidos en ratas de 7 semanas de edad. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum derecho (stri der) e izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierda (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc)

Como se puede observar en la figura 16, los tratamientos aplicados y el control se diferencian como grupos discretos y con solapamiento, lo que indica que las variables memantina y aislamiento hacen diferenciación entre sí los individuos de la edad de 10 semanas. La varianza acumulada entre los dos primeros componentes es 73,78%. Los tratamientos con memantina se ubican en los cuadrantes II y III, el tratamiento control en el cuadrante I, y el que se sometió a aislamiento materno entre los cuadrantes II. Cada tratamiento va a influir con cada variable dependiendo de la región cerebral, el tratamiento 1 y 2 que no actúan bajo el efecto de la memantina, tiene una marcada diferencia con los tratamientos 3 y 4 que actúan bajo el efecto de la memantina. El tratamiento 2 que es el azul está relacionado con la corteza auditiva primaria derecha y a izquierda y con el hipocampo derecho, cuerpo calloso y el *striatum* derecho y el izquierdo, sin embargo el

color verde pertenece al tratamiento 1 se encuentra relacionada con el hipocampo izquierdo y la corteza frontal derecha y la izquierda; por otro lado se visualiza que el tratamiento 3 que es el de color negro y el 4 que es el naranja, no se observa algún vector relacionado con estos tratamientos, dando como indicativo que la memantina no genera ningún efecto en esta edad. Sin embargo el tratamiento 4 es el que representa mayor área que los demás tratamiento, también se visualizar que se superpone la región naranja con la negra; en la *tabla VIII (anexos)* se observa la relaciones de las variables.

Por otro lado se tiene que las pendientes son diferentes al igual que su inclinación para cada tratamiento, sin embargo se observa que el tratamiento con memantina 4 mantiene una gran dispersión de datos y además es el que representa la mayor área en el gráfico.

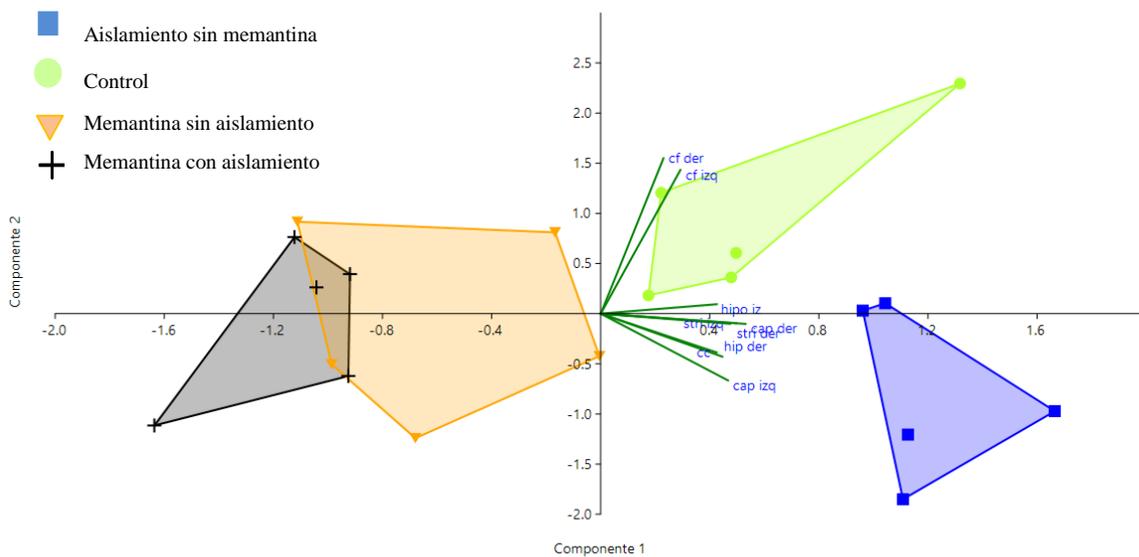


Figura 16. Biplot para los datos de regiones cerebrales medidos en ratas de 10 semanas de edad. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum derecho (stri der) e izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierda (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc)

Como se puede observar en la figura 17, la edad marca una diferencia para cada tratamiento, ocurriendo solapamiento para las ratas de la 7^{ma} y 10^{ma} semana de edad, lo que indica que las variables memantina y aislamiento hacen diferencias entre sí en cada individuo. La varianza acumulada entre los dos primeros componentes es 83,41%. Cada tratamiento va a influir con cada variable dependiendo de la región cerebral; los tratamientos con memantina se ubican en el centro de la figura no se encuentra tan separados del grupo control; claramente se observa que para las ratas de 4 semanas de edad no se encuentra ninguna vector asociado, esto se debe a que la enfermedad se expresa en la juventud del individuo. Se observa además que las variables que aporta mayor información en el sistema es el hipocampo izquierdo, sin embargo se puede visualizar que todas las variables se encuentran tanto en las ratas de 7 semanas de edad como a las de 10; en la *tabla X (anexos)* se observa la relaciones de las variables.

Por otro lado se tiene que las pendientes son diferentes al igual que su inclinación para la semana de edad 7 y 10, a pesar de ser las representadas por la mayor área, presentan también una gran dispersión de sus datos. De la misma manera se infiere que a medida que avance la edad mayor será el efecto de la enfermedad, por lo que el fármaco ejerce un papel crucial en la enfermedad, manteniendo mayor cercanía los individuos tratados con el tratamiento de la memantina hacia el grupo control.

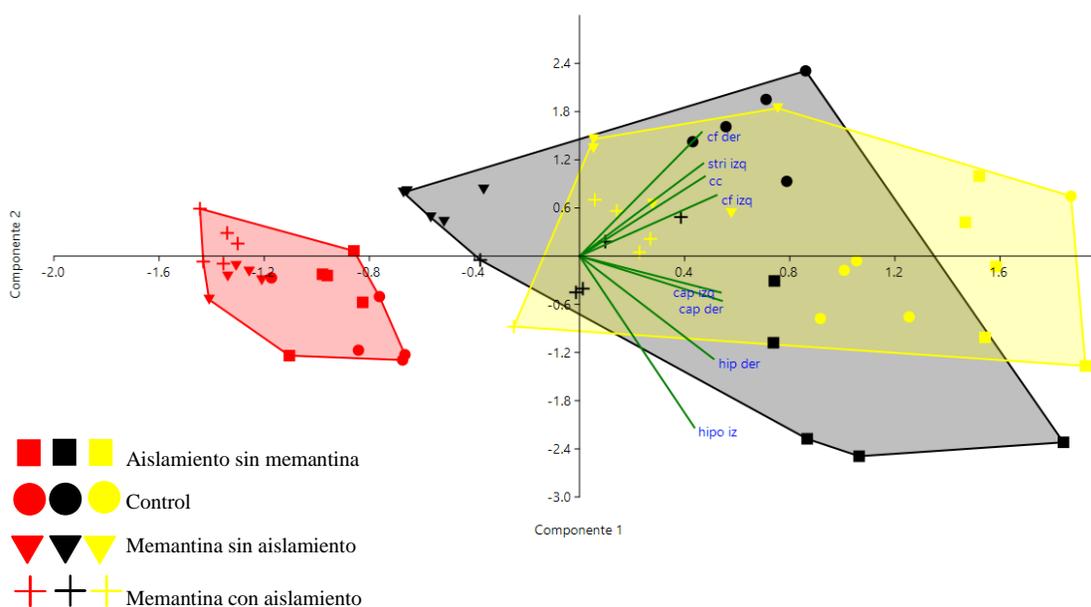


Figura 17. Biplot para las regiones cerebrales medidas en ratas de 4, 7 y 10 semanas de edad., Las ratas de la semana 4 son las de color rojo, las de la semana 7 son las negras y las de la semana 10 son las de color amarillo. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hipo izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierda (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc)

A continuación se presentan los resultados relacionados al desempeño de los individuos de las tres edades y para cada uno de los tratamientos en el laberinto en T, a partir de esta prueba se evidencia el efecto del aislamiento y del fármaco sobre la memoria. En la figura 18, se muestra el diagrama de caja para el laberinto en T de las ratas de la

semana 4, se observa que la distribución de los porcentajes del error de las ratas en diferentes tratamientos es asimétrica, no existen valores atípicos. Así mismo se puede observar que la promedio de la muestra para los primeros tres tratamientos es relativamente igual encontrándose entre los valores de 1,6 – 1,2 %; mientras que el tratamiento cuatro posee una media de aproximadamente 2,4 %. También se observa que la variabilidad de los errores de las ratas que tratadas con Memantina y que no reciben aislamiento es mayor que todos los demás tratamientos. Sin embargo la variabilidad de los datos es muy similar para los primeros tres tratamientos (control, experimental, memantina con aislamiento), la media tiene un valor de 21,75 %.

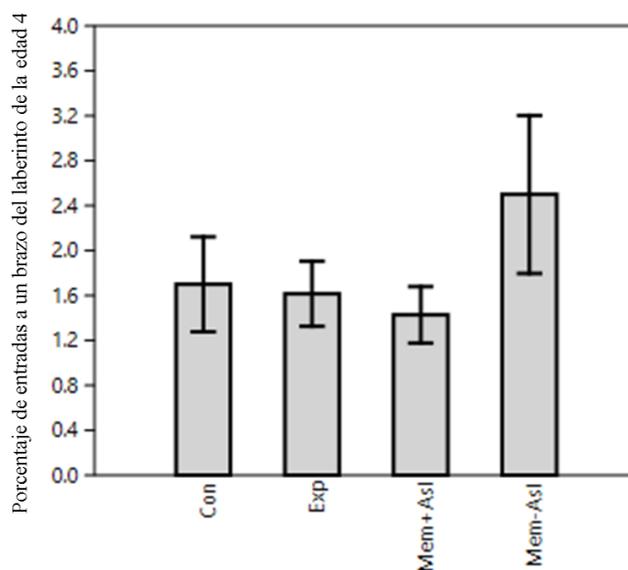


Figura 18. Diagrama de caja para los valores obtenidos en la prueba del T-maze para ratas macho de cuatro semanas de edad en cada uno de los tratamientos, el control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)

En la figura 19, se muestra el diagrama de caja para el laberinto en T de las ratas de la semana 7, se observa que la distribución de los porcentajes del error de las ratas en diferentes tratamientos es asimétrica, no existen valores atípicos. Así mismo se puede

observar que la mediana de la muestra para el tratamientos 1 y 4 es relativamente igual encontrándose entre los valores de 2,0 – 1,2 %; mientras que el tratamiento dos posee una media de aproximadamente 2,6 %, además se observa que para el 3 se posee una media de 1,0 % la cual corresponde al valor más bajo de las mediana. También se observa que la variabilidad de los errores de las ratas experimental es mayor que todos los demás tratamientos, con una media de 12,5 %.

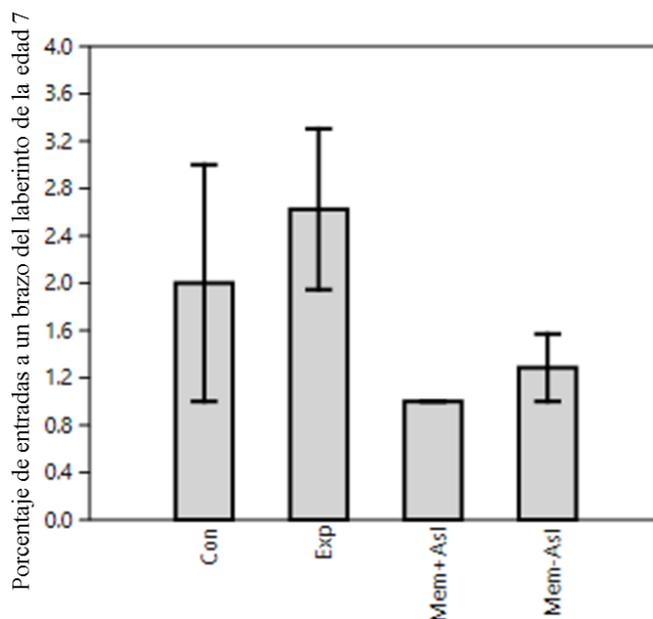


Figura 19. Diagrama de caja para los valores obtenidos en la prueba del T-maze para ratas macho de septima semanas de edad en cada uno de los tratamientos, el control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-ails)

En la figura 20, se muestra el diagrama de caja para el laberinto en T de las ratas de la semana 10, se observa que la distribución de los porcentajes del error de las ratas en diferentes tratamientos es asimétrica, no existen valores atípicos. Así mismo se puede observar que la mediana de la muestra para el tratamientos 1, 3 y 4 es relativamente igual encontrándose entre los valores de 1,6 – 1,2 %; mientras que el tratamiento dos posee una

media de aproximadamente 2,1 %. También se observa que la variabilidad de los errores de las ratas experimental es mayor que todos los demás tratamientos. Sin embargo la variabilidad de los datos es muy similar para los tratamientos (control, memantina con y sin aislamiento), con una media de 7,2 %

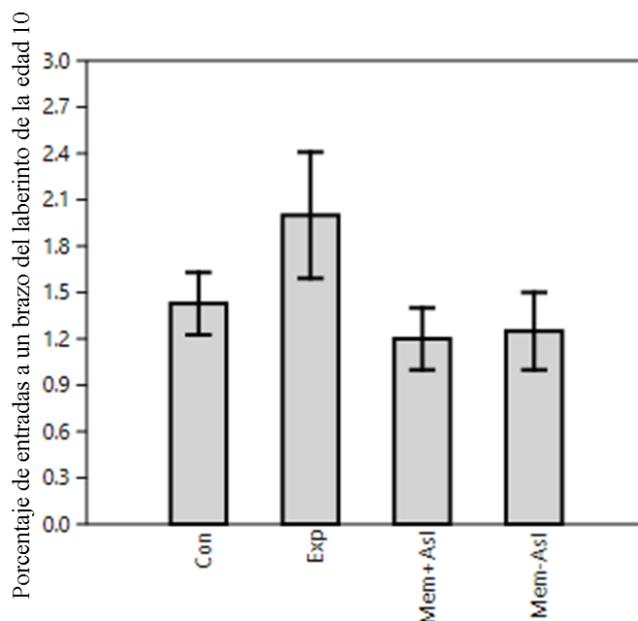


Figura 20. Diagrama de caja para los valores obtenidos en la prueba del T-maze para ratas macho de decima semanas de edad en cada uno de los tratamientos, el control (con), las ratas que fueron sometidas a aislamiento materno (exp), las tratadas con memantina y presentan aislamiento materno (men+aisl) y las tratadas con memantina sin aislamiento materno (men-aisl)

8. *Discusión*

El hipocampo, es una estructura del sistema límbico localizada al interior del lóbulo temporal, vinculada a la memoria y los aprendizajes, además establece masivas conexiones neuronales con diversas regiones de la corteza cerebral. En él es posible identificar cuatro

áreas denominadas cuernos de Amón (CA1, CA2, CA3 y CA4) donde CA1 es de suma importancia y si se modifica su estructura, consecuentemente se modifica su funcionalidad, lo que se manifiesta en una pérdida progresiva de la memoria y de la capacidad de aprendizaje. Juega un papel importante en las respuestas ante estímulos novedosos. Al afectarse esta estructura se reduce la tendencia del animal a explorar flexiblemente su ambiente y perseveran en ellos comportamientos previamente adquiridos. La incapacidad para reaccionar a estímulos, es debido a los receptores MRs los cuales están relacionados con el proceso de selección de respuesta, y por tanto determinan el patrón de conducta generado por un nuevo ambiente. Además, el deterioro del funcionamiento hipocampal reduce el aprendizaje, la memoria espacial y la habilidad para explorar adecuadamente el ambiente (Raber, 1998). A nivel comportamental, los receptores NMDA, la liberación de acetilcolina y la alteración de sistemas monoaminérgicos están involucrados con el aprendizaje y la memoria, la respuesta de estrés, la depresión, la neuroprotección y la farmacodependencia (Maurice, *et al.* 2001).

Sin embargo, esta especialización funcional del sistema puede verse alterada, positiva o negativamente, en dependencia de factores internos y externos, tanto en el hombre como en el animal. Los estudios en neuroanatomía y neurofisiología demuestran una topografía similar en la organización de la corteza motora, somatosensorial, visual y auditiva entre los mamíferos. En los procesos de memoria, ambas especies tiene la capacidad de almacenar información de corto plazo o información cortical de más larga duración (Otani, 2004).

De acuerdo a los resultados de este trabajo, podemos ver que la memantina ejerce un efecto diferencial con respecto a las edades, comenzando a observarse una diferencia a partir de la semana 7 de edad, esto podemos asociarlo con la diferenciación neural; en la etapa adulta, los animales lesionados presentan conductas relacionadas con los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, como hiperlocomoción, reducción de la inhibición por prepulso, déficit de memoria y decremento en la Interacción Social, entre

otras (Le Pen *et al.*, 2000). Diamond *et al.* en (1981), estudiaron la asimetría morfológica cortical en ratas normales de ambos sexos; sus resultados indicaban que regiones específicas de la corteza cerebral derecha del adulto joven de rata machos es más espesas que las correspondiente regiones del hemisferio izquierdo. En contraste, en el adulto joven hembra, regiones concretas en la corteza izquierda tenían el mismo espesos que en la derecha. Sin embargo Van Eden *et al.* en (1984), estudiaron el volumen de distintas subáreas de la corteza prefrontal de ratas durante el desarrollo, tanto en macho como en hembras, encontrando una asimetría de predominio izquierda en el volumen de dos subáreas de la corteza prefrontal medial, y una asimetría de predominio derecho en el volumen de la corteza frontal orbital. Tales asimetrías cambian con el desarrollo, indicando tasas diferentes de crecimiento para diversas partes izquierdas y derechas de la corteza prefrontal. Galaburda *et al.* (1986) han demostrado histológicamente que la corteza visual primaria de la rata presenta una asimetría en el volumen. Finalmente, Heine y Galaburda (1986) especulan sobre la posibilidad de que esta asimetría esté relacionada con determinadas conductas espaciales y emocionales, en las que el hemisferio derecho es el dominante.

No fue hasta (1984) cuando Sherman y Galaburda realizaron estudios con ratas en un entorno rico y pobre en estímulos. Una vez adulta estudiaron el volumen neocortical, teniendo que el neocortez derecho del macho era mayor que el izquierdo. En este mismo sentido, Denenberg *et al.* (1978) investigaron la posibilidad de que los efectos de experiencias tempranas se distribuyeran de forma asimétrica en ambos hemisferios de la rata, concluyendo que, como ocurre en el ser humano, el hemisferio derecho de la rata participa fundamentalmente en conductas espaciales y emocionale. Por su parte, el hemisferio izquierdo de mamíferos y de aves ha demostrado estar especializado para funciones comunicativas. Teniendo que Mendoza *et al.* (2014) menciona que en el modelo de lesión neonatal del hipocampo ventral en ratas (LNHV), tiene como base la hipótesis del neurodesarrollo, ya que postula que en la esquizofrenia la migración neuronal está alterada en el segundo trimestre de gestación (primeros días neonatales en roedores), y afecta a

varios de los sistemas de neurotransmisión relacionados en esquizofrenia (Lipska, *et al.*, 2000). En la etapa adulta es donde se observa conductas relacionadas con la esquizofrenia, como hiperlocomoción, déficit de memoria, pérdida de interacción social e inhibición de prepulso; por medio de su estudio, se muestra que las conductas relacionadas con la esquizofrenia se presentaron únicamente en el grupo de animales adultos lesionados. En la etapa juvenil, las ratas lesionadas presentaron comportamientos muy parecidos a las no manipuladas y a las falsamente lesionadas (Lipska, *et al.*, 2000).

Cabe mencionar que Lipska *et al.* (2000) y Al-Amin *et al.* (2004) Compararon también animales con estas edades y encontraron que ambos grupos presentaban hiperlocomoción, pero en sus trabajos la hiperlocomoción de los animales jóvenes era menor que la observada en los animales adultos. En lo referente al reconocimiento de objetos, el deterioro cognitivo, reflejado como una pérdida de memoria de trabajo, es una característica representativa de la esquizofrenia (Flores *et al.*, 2005). En el modelo de LNHV se presenta un deterioro posiblemente relacionado con el daño en la corteza prefrontal, derivado de la lesión en el hipocampo ventral en edad neonatal (Mendoza *et al.*, 2014). En este grupo, los animales adultos lesionados presentaron pérdida de memoria; el tiempo de la exploración del objeto no familiar fue muy similar o menor al tiempo de exploración del objeto familiar. La pérdida de memoria únicamente se presentó en el grupo de animales adultos lesionados; el de animales juveniles presentó tendencias de déficit de memoria.

Otros autores han medido la memoria mediante el laberinto radial o en T; es posible que con estas pruebas el animal se exponga a más estrés que el que se le produce con la prueba de reconocimiento de objetos. Además, estas pruebas miden la memoria a largo plazo y en el trabajo del modelo LNHV con la prueba de reconocimiento de objetos, sólo midieron la memoria de trabajo a corto plazo; sin embargo nuestros resultado arrojan que con el uso de la memantina, la memoria de la rata se ve mejorada, disminuyendo el porcentaje de error de las entradas al laberinto.

En este mismo sentido, se ha visto que en pacientes con esquizofrenia, después del proceso de poda neuronal, la mayoría de los síntomas de la esquizofrenia se observan con mayor claridad, coincidiendo justo con el momento después de que se haya realizado este proceso, razón por la cual en los adolescentes resulta difícil observar con certeza los síntomas relacionados con la esquizofrenia, por lo cual el diagnóstico de la enfermedad se realiza tardíamente (Teicher, *et al.*, 1995)

Es por ello que se implementa el uso de fármacos como la memantina para trastorno de dicha enfermedad, teniendo que la memantina es un derivado de la amantadina, que se utiliza habitualmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y el Alzheimer desde 1978 (Nikolajsen, *et al.*, 2000). Es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA. Dicho compuesto, disminuye la facilitación intracortical y aumenta la inhibición intracortical (Schwenkreis, *et al.*, 2003). Experimentalmente ha demostrado características antinociceptivas en la fase secundaria a la inflamación inducida por la prueba de la formalina. Previene el desarrollo de la hiperalgesia en el modelo artrítico de la rata inducido por la carrejinina. En el modelo de dolor mononeuropático de Chungkin, se ha demostrado que reduce la hiperalgesia térmica y mecánica.

La mayor parte de la caracterización farmacológica de sus efectos en diversos modelos *in vitro* e *in vivo* se ha centrado sobre sus efectos en las capacidades cognitivas del individuo y especialmente sus efectos a largo plazo relacionados con el mejoramiento de las enfermedades mentales (El-Mallakh & Abraham, 2007; Xie *et al.*, 2007) a través de una sintomatología que iría desde alteraciones leves del estado de ánimo hasta ira, agresividad y depresión (Parrott *et al.*, 2002; Parrott, 2002; Bond *et al.*, 2004). No ha demostrado su efectividad en la neuralgia postherpética (Nikolajsen, *et al.*, 2000). Entre sus efectos adversos se encuentran: náuseas, cansancio, vértigo, agitación y cefalea (Wiech K *et al.*, 2004; Nikolajsen, *et al.*, 2000).

Como se puede observar Briones *et al.*, (2015) demuestra que la inyección de dosis aguda o subcrónicas de diversos antagonistas 5-HT₆ como el SB-271046, SB-317114, el Ro-046790, etc., en dosis que oscilaban entre 1- 30 mg/kg, administradas por vía oral o intraperitoneal ejercieron un efecto procognitivo cuando los animales fueron experimentados en diferentes pruebas conductuales de: reconocimiento social (PRS) (Loiseau *et al.*, 2008) , espontaneidad (PE) (Mohler *et al.*, 2012), automoldeamiento (PAM) (Perez-García , 2005), laberinto acuático de Morris (LAM) (Woolley *et al.*, 2001; Rogers, 2001; Stean *et al.*, 2002) y modelo de reconocimiento de un objeto nuevo (MRON) (Stean, *et al.*, 2002, Mitchell ES *et al.*, 2006; Kendall I *et al.*, 2011; King MV, *et al.*, 2004). Destaca la prevalencia de estudios con esquemas agudos y el uso de diversos antagonistas del R5-HT₆, además de que se observan escasos estudios con agonistas de este receptor, como lo reportado por Kendal *et al.* (2011) Finalmente, es sorprendente que la administración conjunta de dosis agudas y subóptimas tanto de un antagonista del RNMDA (memantina) como de un agonista del R5-HT₆ (E-6801), logro mejorar la memoria de ratas experimentadas en el MRON (Kendall I, *et al.*, 2011).

Por otro lado, Uno de los receptores más importantes activado por el glutamato es el receptor N-metil-D- aspartato (NMDA), que se ha comprobado que interviene en la potenciación a largo plazo (LTP). Se cree que la LTP es el principal mecanismo neuronal responsable del aprendizaje y la memoria. Los fármacos para combatir la demencia se consideran eficaces si logran estabilizar o retrasar la progresión de los síntomas de la enfermedad. La memantina es el primer fármaco de una nueva clase terapéutica, los antagonistas de los receptores NMDA, para el tratamiento de los pacientes con enfermedad como el alzheimer de moderadamente grave a grave. Gracias a su singular mecanismo de acción, la memantina restablece la transmisión neuronal glutaminérgica fisiológica y evita los efectos excitotóxicos producidos por los valores tónicos patológicamente elevados del glutamato sináptico, que pueden dar lugar a una disfunción neuronal (Carretero, 2004).

Otros estudios clínicos han mostrado que (Churchwell *et al.*, 2010; Stone SS *et al.*, 2011) el hipocampo es una estructura crítica para procesar y recordar información espacial y contextual. Esta memoria puede ser evaluada en humanos y en modelos animales, en los cuales la solución de la tarea depende de la información disponible. Experimentos con ratas han mostrado que las lesiones hipocampales afectan negativamente la adquisición y retención del aprendizaje espacial cuándo las ratas son entrenadas en la búsqueda de una plataforma oculta pocos centímetros por debajo del agua (laberinto acuático de Morris) (Morris RG ,1984; Moser E *et al.*, 1993, Laursen *et al.*, 2014; Hales JB *et al.*, 2015). Las afectaciones en el aprendizaje espacial son proporcionales con el volumen de tejido dañado y dependen de la región anatómica del hipocampo lesionado (Strange, *et al.*, 2014). Las lesiones hipocampales parecen deteriorar específicamente el aprendizaje y la memoria espacial, ya que las ratas con el hipocampo dañado muestran dificultades para aprender tareas espaciales como la localización de una plataforma escondida pero no para adquirir una tarea de discriminación no espacial (Strange *et al.*, 2014; Hales *et al.*, 2014). Sin embargo con el laberinto en T utilizado y la administración de la Memantina se observó que la memoria se favorece con el tratamiento teniendo un porcentaje de error en la rata para la semana 4 de edad el valor más alto de error, pero se observa además que para la semana 7 de edad la rata tuvo como porcentaje bajo comparado con la edad 4, en los tratamientos con el fármaco lo que da un indicio de que la memantina está generando un efecto positivo en la memoria; finalmente para la edad de la semana 10 donde la rata se encuentra en la adultez, se observa que el tratamiento de la memantina tienen los porcentajes más bajo. Entonces, parece claro que el hipocampo juega un papel crítico para procesar y recordar información espacial.

Por otro lado, tanto el estriado como el hipocampo presentan conexiones con la corteza prefrontal. En estudios con modelos animales se ha visto que la lesión de la corteza prefrontal medial se asocia con grandes dificultades en la ejecución de aprendizajes de repuesta en laberinto acuáticos (de Bruin *et al.*, 1997; Mogensen *et al.*, 2005). Además se

ha observado que ablaciones bilaterales de la corteza prefrontal en rata dificultan la ejecución de tareas de alternancia demorada espaciales empleando el laberinto en T (Wikmark *et al.*, 1973; Wortwein *et al.*, 1993).

En los modelos animales de la esquizofrenia, según Le Pen *et al.* (2000) se induce una pequeña lesión excitotóxica en el hipocampo del cerebro inmaduro de ratas neonatas, dando oportunidad a su posterior maduración. En la etapa adulta, los animales lesionados presentan conductas relacionadas con los síntomas positivos y negativos de la enfermedad, como es el caso de la hiperlocomoción, la reducción en la inhibición por prepulso, el déficit de memoria y el decremento en la interacción social entre otras (Le Pen *et al.*, 2000). Como se mencionó anteriormente, el modelo está basado en la hipótesis del neurodesarrollo, ya que ésta postula que en la esquizofrenia la migración neuronal es alterada en el segundo trimestre de gestación (primeros días neonatales en roedores), afectando varios de los sistemas de neurotransmisión relacionados en esquizofrenia (Lipska & Weinberger, 2000); teniendo que con el uso de la memantina, el volumen hipocampal de las ratas no es afectado al transcurrir el tiempo de vida (semana 4, 7 y 10); los cerebros de la semana 4 presentan valores menores que los de la semana 7 mientras que para los de la semana 10 poseen valores intermedios; estos cambio en las longitudes se debe además a la edad que presentan las ratas debido a su crecimiento y desarrollo, sin embargo, las medidas se encuentra cercanas al grupo control lo que indica que la memantina ejerce un efecto positivo, lo que infiere además a ser utilizada como fármaco de estas enfermedades.

En resumen, los resultados obtenidos, evidenciaron la gran eficacia de la memantina en la reversibilidad de las alteraciones cognitivas en ratas producidas por el aislamiento materno y el t-maze, lo que sugiere que podría arrojar buenos resultados al ser empleada como tratamiento de pacientes esquizofrénicos.

9. Conclusiones

- La memantina presenta un efecto positivo sobre el trabajo de memoria el cual se logró visualizar en la prueba del laberinto en T, teniendo la media para la edad 4 de 21,75 % del porcentaje de error, para la edad 7 de 12,5 % del porcentaje de error y para la edad 10 de 7,2 % del porcentaje de error.
- Como puede observarse, los resultados obtenidos con la memantina en ensayos controlados apuntan hacia un efecto favorable sobre las funciones cognitivas de las ratas con la enfermedad.
- Los resultados indican que la memantina servirán de ayuda para guiar la práctica clínica de los médicos, para diseñar programas de salud más eficientes y para mejorar la investigación clínico-terapéutica en el ámbito de las enfermedades mentales.
- El uso de memantina puede resultar beneficioso, en la disminución de la lesión cerebral y sus secuelas, en pacientes esquizofrénicos.

10. Recomendaciones

- Realizar un estudio de los efectos secundarios que genera el uso de la memantina con el fin de evitar generar daños por el uso del fármaco.
- Realizar un estudio que determine la diferencia estructural con respecto a la información que aporta o no cada hemisferio cerebral en la esquizofrenia para generar un enfoque más amplio y específico del fármaco.
- Realizar otras pruebas conductuales en ratas utilizando el fármaco como por ejemplo modelo artrítico de la rata inducido por la carreginina, el modelo de dolor mononeuropático de Chungkin, : reconocimiento social, espontaneidad, automoldeamiento, laberinto acuático de Morris y modelo de reconocimiento de un objeto nuevo con ratas inducidas a aislamiento materno utilizada en otros estudios de enfermedades mentales para así tener mayor información del fármaco en la enfermedad de la esquizofrenia.

11. Bibliografía

- Arnold, S.; Hyman, B.; Van Hoesen, G & Damasio, R. 1991. *Somecyto arquitectura labnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia*. **Archives of General Psychiatry** 48(7): 625-632.
- Al-Amin HA, Atweh SF, Jabbur SJ, Saadé NE.2004. *Effects of ventral hippocampal lesion on thermal and mechanical nociception in neonates and adult rats*. **Eur J Neurosci.**; 20(11): 3027-34.
- Abràmoff M, Magalhães P and Ram SJ. 2004. *Image Processing with ImageJ*, **Biophotonics International**, 11(7):36–42.
- Álvarez G. 2016. *Perspectivas terapéuticas en la esquizofrenia: los nuevos antipsicóticos*. Universidad de Cantabria. Santander España.
- Beratarrechea A.2010. *Las enfermedades crónicas (Primera parte)*. **Evid Act Pract Ambul**. Vol 13(2):68-73
- Bond, A.J., Verheyden, S.L., Wingrove, J. & Curran, H.V .2004. *Angry cognitive bias, trait aggression and impulsivity in substance users* **Psychopharmacology** (Berl) 171: 331–339.
- Briones Arandaa,*, Jose Eduardo Suarez Santiagob, Manuela Castellanos Perez y Victor Manuel Vega Villa. 2015. *Interacción de los receptores NMDA - 5-HT6 en la investigación preclinica de las alteraciones cognitivas relacionadas con la esquizofrenia*. Laboratorio de Farmacología, Facultad de Medicina Humana, Universidad Autónoma de Chiapas (UNACH), Chiapas, México. **Psiquiatria Biologica** ; 22 (1):5–11.
- Beltrán M & Rodríguez J. 2012. *Ambiente socio-familiar y su influencia en el bienestar integral de dos pacientes con trastornos de Esquizofrenia, atendidos en el HUAPA Cumana 2012*. Universidad de Oriente Núcleo de Sucre. Cumana.
- Brun V. 2011. *Desarrollo y expresión del comportamiento parental espontaneo en ratones de laboratorio (Mus musculus) C57BL6*. Universidad de la republica Uruguay.

- Caldji, C., Diorio, J., & Meaney, M. J. 2000. *Variations in maternal care in infancy regulate the development of stress reactivity*. **Biological Psychiatry**, 48(12): 1164-1174.
- Carretero M. 2016. *Memantina Un nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer*. **Actualidad científica**, medicamentos de vanguardia. Madrid Barcelona. Vol 23:1.
- *Centro de atención al esquizofrénico y familiares de Maracaibo*. 2010. Disponible en la página web <http://www.castefan>. Venezuela .Fecha de consulta 28 de septiembre de 2016.
- Churchwell JC, Morris AM, Musso ND, Kesner RP. 2010. *Prefrontal and hippocampal contributions to encoding and retrieval of spatial memory*. **Neurobiol Learn Mem**; 93: 415-21.
- Carretero Marian C. 2014. *Memantina Un nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer*. Vocal de distribución del cof de Barcelona. Vol 23.
- Canuet L, Ishii R, Iwase M, Ikezawa K, Kurimoto R, Takahashi H, Currais A, Azechi M, Nakahachi T, Hashimoto R, & Takeda M. 2010. *Working memory abnormalities in chronic interictal epileptic psychosis and schizophrenia revealed by magnetoencephalography*. *Epilepsy Behav*. 17(1):109- 19.
- Carr, A. (ed.) 2000. *What Works with Children and Adolescents? A Critical Review of Psychological Interventions with Children, Adolescents and their Families*. London: Brunner-Routledge.
- Creeley C, Wozniak DF, Labruyere J, Taylor GT, Olney JW 2006 *Low doses of memantine disrupt memory in adult rats*. **J Neurosci** 26:3923-3932.
- Denenberg, V. H., &Whimby, A. E. 1963. *Behavior of Adult Rats Is Modified by the Experiences Their Mothers Had as Infants*. **Science**, 142: 1192-1193.
- Diamond, M., Dowling, G., y Johnson, R. 1981. Morphologic cerebral cortical asymmetry in male and female rats. *Experimental Neurology*, 71: 261- 268.
- Denenberg, V., Garbanati, J., Sheman, G., Yutzey, D. y Kaplan, R. 1978. Infantile stimulation induces brain lateralization in rats. **Science**, 201: 1150-1151.
- Dickinson, A., Leach, M., &Flecknell, P. 2009. *Influence of early neonatal experience on nociceptive responses and analgesic effects in rats*. *Laboratory Animals*, 43(1): 11-16.

- de Bruin, J., Swinkels, W., de Brabander, J.. 1997. *Response learning of rats in a Morris wáter maze: Involvement of the medical prefrontal cortex.* **Behav Brain Res.** 85: 47-55.
- Edna B., Bod M., Jacquelyn B and Leslie S. 2010. *Métodos histotecnològicos.* Instituto de patología de Fuerza Armadas de los Estados Unidos de America (AFIP). Wastsigton D.C. pag 33- 42.
- El-Mallakh, R. & Abraham, H. 2007. “*MDMA (ecstasy)*” *Ann. Clin. Psychiatry* 19: 45-52.
- File SE, & Hyde JR. 1978. *Can social interaction be used to measure anxiety?* **Br J Pharmacology**; 62:19-24.
- File S., & Hyde J. 1979. *A test of anxiety that distinguish hes between the actions of benzodiazepines and those of other minor tranquilisers and of stimulants.* **Pharmacology Biochemistry Behavior**; 11:65-9.
- Frohlich J., Van Horn J. 2014. *Reviewing the ketamine model for schizophrenia.* **J Psychopharmacol**, 28:287–302.
- Flores G., Alquicer G., Silva-Gómez A. 2005. *Alterations in dendritic morphology of prefrontal cortical and nucleus accumbens neurons in post-pubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the ventral hippocampus.* **Neuroscience** 133(2): 463-469.
- Foscolo, D. R., Foscolo, R. B., Marubayashi, U., Reis, A. M. & Coimbra, C. C. 2008. *Neonatal maternal separation affects endocrine and metabolic stress responses to ether exposure but not to restraint exposure in adult rats.* **Metabolic Brain Disease**, 23(4): 375-385.
- García M. 2000. *Manual de Prácticas de Etología y Uso de Laboratorio.* Universidad complutense de Madrid.
- Greisen, M., Bolwig, T., Husum, H., Nedergaard, P. & Wortwein, G. 2005. *Maternal separation affects male rat copulatory behaviour and hypothalamic corticotropin releasing factor in concert.* **Behavioural Brain Research**, 158(2): 367-375.
- Galaburda, A., Aboitiz, F., Rosen, G., y Sherman, G. 1986. *Histological asymmetry in the primary visual cortex of the rat: implications for mechanisms of cerebral asymmetry.* **Cortex**, 22: 151-160.

- Gonzalez G. & Poindron P. 2002. *Parental care in mammals: Immediate internal and sensory factors of control*. En: D.W. Pfaff, A.P. Arnold, A.M. Etgen, S.E. Fahrbach, R.T. Rubin (eds.), *Hormones, Brain and Behavior*. Academic Press, San Diego, pp. 215-298.
- Hall, F. 1998. *Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioral consequences*. **Critical Reviews in Neurobiology**, 12(1-2): 129-162.
- Harris, P. 1999. *The neuropathology of schizophrenia*. A critical review of the data and their interpretation. *Brain: A Journal of Neurology*, 122 PT 4, 593-624.
- Heim, C. & Nemeroff, C. B. 2001. *The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies*. **Biological Psychiatry**, 49(12): 1023-1039.
- Heine, O. y Galaburda, A. 1986. Olfactory asymmetry in the rat brain. *Experimental Neurology*, 91: 392-398.
- Hales JB, y col. 2014. *Medial entorhinal cortex lesions only partially disrupt hippocampal place cells and hippocampus-dependent place memory*. *Cell Rep*; 9: 893-01.
- Hales J., Ocampo A., Broadbent N., Clark R.. 2015. *Hippocampal Infusion of Zeta Inhibitory Peptide Impairs Recent, but Not Remote, Recognition Memory in Rats*. **Neural Plasticity**; 501: 847136.
- Jeevakumar V, Kroener S 2016 *Ketamine Administration During the Second Postnatal Week Alters Synaptic Properties of Fast-Spiking Interneurons in the Medial Prefrontal Cortex of Adult Mice*. *Cereb Cortex* 26:1117-29.
- Kaplan, H. & Sadock, B. 1991. *Synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry* (6 ed.). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Kaplan B, Sadock V, 2009. *Esquizofrenia*. En: *Sinopsis de Psiquiatría*. Lippincott, William & Wilkins, pg 467.
- Jakob, H. & Beckmann, H. 1986. *Prenatal developmental disturbances in the limbic cortex in schizophrenics*. **Journal of Neural Transmission**, 65: 3-4, 303-326.

- Khaitovich P., Lockstone H., Wayland M., Tsang T., Jayatilaka S., Guo A., Zhou J, Somel M, Harris L., Holmes E. 2008. *Metabolic changes in schizophrenia and human brain evolution*. **Genome Biology**; 9(8): R124.
- Kendall I, Slotten H., Codony X., Burgueño J., Pauwels J., Vela J. 2011. *E-6801, a 5-HT6 receptor agonist, improves recognition memory by combined modulation of cholinergic and glutamatergic neurotransmission in the rat*. **Psychopharmacology (Berl)**.;213:413–30.
- Kovelman, J. & Scheibel, A. 1984. *A neurohistological correlate of schizophrenia*. **Biological Psychiatry**, 19(12), 1601-1621.
- King M., Sleight A., Woolley M., Topham I., Marsden C., Fone KC. 2004. *5-HT6 receptor antagonists reverse delay-dependent deficits in novel object discrimination by enhancing consolidation an effect sensitive to NMDA receptor antagonism*. **Neuropharmacology**. 47:195–204.
- Ladd, C., Owens, M., & Nemeroff, C. 1996. *Persistent changes in cortico tropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation*. **Endocrinology**, 137(4): 1212-1218.
- Lehman A., Lieberman J., Dixon L., McGlashan T., Miller A., Perkins D., Kreyenbuhl J. 2004. *Asociación Americana de Psiquiatría; Comité Directivo de las Guías de Práctica*. Guía de buenas prácticas para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, segunda edición. **Am J Psychiatry**; 161:1-56.
- Laursen B. 2014. *Impaired hippocampal acetylcholine release parallels spatial memory deficits in Tg2576 mice subjected to basal forebrain cholinergic degeneration*. **Brain Res**; 1543: 253-62.
- Lipska B., Weinberger D. 2002. *A neurodevelopmental model of schizophrenia: neonatal disconnection of the hippocampus*. **Neurotox Res**. 4(5-6):469-75.
- Lipska B., Weinberger D. 2000. *To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test*. **Neuropsychopharmacology**; 23(3): 223-39
- Lehmann, J., & Feldon, J. 2000. *Long-term behavior al effects of maternal separation in the rat: Consistent or confusing?* **Reviews in the Neurosciences**, 11(4): 383-408.

- Lehmann, J., Pryce, C., Bettschen, D. & Feldon, J. 1999. *The maternal separation paradigm and adult motionality and cognition in male and female Wistar rats.* **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 64(4): 705-715.
- Lehmann, J., Pryce, C. R. & Feldon, J. 2000. *Lack of effect of an early stress fullife event on sensorimotor gating in adult rats.* **Schizophrenia Research**, 41(2): 365-371.
- Lipska B., Weinberger D. 2000. *To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test.* **Neuropsychopharmacology**; 23(3): 223-239.
- Le Pen G., Grottick A., Higgins G., Martin J., Jenck F. Moreau J. 2000. *Spatial and associative learning deficits induced by neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats: further evaluation of an animal model of schizophrenia.* **Behavior Pharmacology**; 11(3-4): 257-268.
- Levine, S., Haltmeyer, G., Karas, G., & Denenberg, V. 1967. *Physiological and Behavioral Effects of Infantile Stimulation.* **Physiology & Behavior**, 2(1): 55-59.
- Loiseau F., Dekeyne A., Millan M. 2008. *Pro-cognitive effects of 5-HT₆ receptor antagonists in the social recognition procedure in rats: Implication of the frontal cortex.* **Psychopharmacology (Berl)**.1:93–104.
- Lipska B., Jaskiw G., Weinberger D. 1993. *Post pubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia.* **Neuropsychopharmacology**; 9(1): 67-75.
- Liu, D., Caldji, C., Sharma, S., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. 2000(a). *Influence of neonatal rearing condition on stress-induced corticotropin responses and norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus.* **Journal of Neuroendocrinology**, 12(1): 5-12.
- Liu, D., Diorio, J., Day, J., Francis, D., & Meaney, M. 2000 (b). *Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats.* **Nature Neuroscience**, 3(8): 799-806.
- Melo, A., Lovic, V., González, A., Madden, M., Sinopoli, K. & Fleming, A.S. 2006. *Maternal and littermate deprivation disrupts maternal behavior and social-learning of food*

preference in adulthood: Tactile stimulation, nestodor, and social rearing prevent these effects. **Developmental Psychobiology**, 48: 209-219.

- Maurice T., Urani A., Phan V., Romieu P. 2001. *The interaction between neuroactive steroids and the sigma receptor function: behavioral consequences and therapeutic opportunities.* **Brain Research Reviews**. Nov; 37(1-3):116- 32.
- Mitchell E., Hoplight B., Lear S., Neumaier J.. 2006. *BGC20-761, a novel tryptamine analog, enhances memory consolidation and reverses scopolamine-induced memory deficit in social and visuospatial memory tasks through a 5-HT₆ receptor-mediated mechanism.* **Neuropharmacology**. 4:412–20.
- Mendoza H., Valles V., Lemus M., Alvarez-Buylla R., de Alvarez-Buylla R. 2006. *Arginine- vasopressin mediates central and peripheral glucose regulation in response to carotid body receptor stimulation with Na-cyanide.* **Journal of Applied Physiology**. 100: 1902-09.
- Mendoza Alma D. Genis, Isabel Beltrán-Villalobos² y Humberto Nicolini-Sánchez. 2014. *Evaluación conductual del fenotipo «esquizofrenia» en un modelo animal por lesión neonatal del hipocampo ventral en ratas juveniles y adultas.* **Gaceta Médica de México**; 150:420-31.
- Msghina M., & Liberg B. 2009. [*Schizophrenia, neurodegeneration and anti psychotic agents*]. *Lakartidningen*; 106(47): 3183; discussion 3183.
- Meaney, M., Brake, W., & Gratton, A. 2002. *Environmental regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: a neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse?* **Psychoneuroendocrinology**, 27(1-2): 127-138.
- Mesa C. 2011. *Origen prenatal de la esquizofrenia.* Psychiatric Hospital of Havana, Cuba. DOI: 10.13140/2.1.2284.7365.
- Morris R. 1984. *Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat.* **J Neurosci Methods**; 11: 47-60.
- Mohler E., Baker P., Gannon K., Jones S., Shacham S., Sweeney J. 2012. *The effects of PRX-07034, a novel 5-HT₆ antagonist, on cognitive flexibility and working memory in rats.* **Psychopharmacology (Berl)**. 4:687–96.

- Morris R., Garrud P., Rawlins J., O'Keefe J. 1982. *Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions*. **Nature**. 297, 681-683.
- Moser E., Moser M., Andersen P. 1993. *Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions*. **J Neurosci**; 13: 3916-25.
- Mogensen, J., Moustgaard, A., Khan, U., Wortwein, G., Nielsen, K. 2005. *Egocentric spatial orientation in a water maze by rats subjected to transection of the fimbria-fornix and/or ablation of the prefrontal cortex*. **Brain Research Bulletin**. 65, 41- 58.
- Nikolajsen L., Gottrup H., Kristensen D. 2000. *Memantine (a N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: A randomized, double-blinded, cross-over study*. *Anesth Analg*. 91: 960-6.
- Organización Mundial de la Salud, 2000-2001 WHO methods and data sources for global burden of disease estimates, Disponible en:
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html
[Consultado el 14 de Junio del 2016].
- O'Keefe J. & Nadel L. 1978. *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford University Press.
- Ojea, M.; Fustiñana, C. & Argibay, P. 2010. *Efectos del destete temprano sobre el comportamiento adulto en un modelo animal*. *Arch. Argent. Pediatr.*, 108(4):350-3.
- Otani, S. (Ed.). 2004. *Prefrontal cortex. From synaptic plasticity to cognition*. United States of America: Kluwer Academic Publishers.
- Pascual, R.; Catalán, M. & Fuentealba, M. 2003. *Rasgos de ansiedad y alteraciones neuronales en la corteza prefrontal medial, ocasionadas por experiencias adversas tempranas*. *Revista Chilena. Neuro-psiquiatria.*, 41(3):201-11.
- Paxinos, G.; Franklin, J. & Keith, B. 2004. *The mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. Segunda edición. **Elsevier Science** (USA).
- Pennartz C.; Ito R.; Verschure P.; Battaglia F.; Robbins T. 2001. *The hippocampal-striatal axis in learning, prediction and goal-directed behavior*. *Trends Neurosci*. 34, 548-559.
- Packard, M. 2009. *Exhumed from thought: Basal ganglia and response learning in the plus-maze*. **Behavioural Brain Research**. 199, 24-31.

- Ploj, K., Roman, E. & Nylander, I. 2003. *Long-term effects of short and long periods of maternal separation on brain opioid peptide levels in male Wistar rats.* **Neuropeptides**, 37(3): 149- 156.
- Powell SB. 2010. *Models of neuro developmental abnormalities in schizophrenia.* **Curr Top Behavioural Neuroscience**; 4:435-81..
- Parrott, A.C. 2002. “*Recreational Ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity*” **Pharmacol. Biochem. Behav.** 71: 837– 844.
- Parrott, A., Buchanan, T., Scholey, A., Heffernan, T., Ling, J. & Rodgers, J. 2002. “*Ecstasy/MDMA attributed problems reported by novice, moderate and heavy recreational users*” **Hum. Psychopharmacol.** 17: 309–312.
- Riveros B. & Dueñas Z. 2014. *Efecto de la alopregnanolona sobre la ansiedad en ratas con separación materna durante la lactancia.* **Revista Facultad de Medicina**; 62:229-236.
- Purves D.; Augustine G.; Fitzpatrick D.; Hall W.; Lamanta S.; Mcnamara J.; Williams M. 2014. **Neurociencia**. Ed. Panamericana. Madrid España.
- Perez-García G., Meneses A. 2005. *Oral administration of the 5-HT₆ receptor antagonists SB-357134 and SB-399885 improves memory formation in an autoshaping learning task.* **Pharmacology Biochemistry Behavior.** 3:673–82.
- Rammes G., Danysz W., Parsons C. (2008) *Pharmacodynamics of memantine: an update.* **Curr Neuropharmacology** 6:55-78.
- Raber J. 1998. *Detrimental effects of chronic hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation. From obesity to memory deficits.* **Mol Neurobiology** 18: 1-22.
- Robert J., Deacon & J., Nicholas P., Rawlins. 2006. *T-maze alternation in the rodent* Department of Experimental Psychology, University of Oxford, South Parks Road, Oxford OX1 3UD, UK. Correspondences should be addressed to R.M.J.D. Published online 27 June 2006; doi: 10.1038.
- Rogers D., Hagan J. 2001. *5-HT₆ receptor antagonists enhance retention of a water maze task in the rat.* **Psychopharmacology (Berl).** 2:114–9.

- Rosenblatt & Lehrman. 1963. *Maternal behavior in the laboratory rat*. En: H.L. Rheingold (ed.), *Maternal Behavior in Mammals*, New York: Wiley. pp. 8-57.
- Rosenblatt J. 1967. *Non hormonal basis of maternal behavior in therat*. *Science* 156:1512-1514.
- Robert M. & Rawlins N. 2006. *T-maze alternation in the rodent*. Department of Experimental Psychology. University of Oxford. Doi: 10.1038.
- Rutter, M. & Taylor (eds) 2002. *Child and Adolescent Psychiatry* (4th edn). London: Blackwell.
- Snowden A. Classification of schizophrenia. 2009. *Part one: the enduring existence of madness*. *Br J Nurs*; 18(19): 1176-1180.
- Sherman, G. y Galaburda, A. 1984. Neocortical asymmetry and open field behavior in the rat. **Experimental Neurology**, 86: 473-482.
- Stone S., 2011. *Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory*. **J Neuroscience**; 31: 13469-84.
- Stein G., Wilkinson G. 2007. *Schizophrenia, theclinicalpicture*. En: *Seminars in general adultpsychiatry*. UK, Royal College of Psychiatrists, p 167.
- Stean T., Hirst W., Thomas D., Price G., Rogers D, Riley G. 2002. *Pharmacological profile of SB-357134: A potent, selective, brain penetrant, and orally active 5-HT(6) receptor antagonist*. **Pharmacology Biochemistry Behavior**. 4:645–54.
- Sheton, M.; Dickey, C.; Frumin, M., & McCarley, R. 2001. *A review of MRI findings in schizophrenia*. **Schizophrenia Research**. 49:(1-2), 1-52.
- Strange B., Witter M., Lein E., Moser E. 2014. *Functional organization of the hippocampal longitudinal axis*. *Nature Rev Neurosci*; 15: 655-69.
- Scott, A., Shaw, M. & Joughin, C. 2001. *Finding the Evidence: A Gateway to the Literature in Child and Adolescent Mental Health* (2nd edn). London: Gaskell.
- Shapiro, R. 1993. *Regional neuropathology in schizophrenia: Where are we? Wherw are wegoing?* **Schizophrenia Research**. 10:(3), 187-239.

- Schwenkreis P, Maier C, Pleger B. 2003. *NMDA-mediated mechanisms in cortical excitability changes after limb amputation*. **Acta Neurologica Scandinavica** 108,3: 179-84.
- Toth, E.; Avital, A.; Leshem, M.; Richter-Levin, G. & Braun, K. 2008. *Neonatal and juvenile stress induces changes in adult social behavior without affecting cognitive function*. **Behavioural Brain Research**, 190:135-9.
- Teicher M., Andersen S., Hostetter J.. 1995. *Evidence for dopamine receptor pruning between adolescence and adulthood in striatum but not nucleus accumbens*. **Brain Research Developmental Brain Research**. 89(2):167-72.
- Uribe, E. &Wix, D. 2001. *Migracion Neural y Esquizofrenia*. Universidad de Carabobo, Venezuela. Neurociencias.
- Uribe, E.; Landaeta, J.; Wix, R. &Eblen A. 2013. *Memantine Reverses Social Withdrawal Induced by Ketamine in Rats*. Universidad de Carabobo. **Experimental Neurobiology**. 2013 Mar; 22(1):18-22.
- Vázquez, D., Eskandari, R., Zimmer, C., Levine, S., & Lopez, J. 2002. *Brain 5-HT receptor system in the stress edinfantrat: implications for vulnerability to substance abuse*. **Psychoneuroendocrinology**, 27(1-2): 245-272.
- VanEden, C. Cylings, H. y Van Peli, J.1984. Sex difference and left-right asymmetries in the prefrontal cortex during postnatal development in the rat. **Developmental Brain Research**, 12: 146-153.
- Woolley M., Bentley J., Sleight A., Marsden C., Fone K.. 2001. A role for 5-ht6 receptors in retention of spatial learning in the Morris water maze. **Neuropharmacology**. 2:210-9.
- Wortwein, G., Mogensen, J., Divac, I. 1993. *Retention and relearning of spatial de layed alternation in rats after combined or sequential lesions of the prefrontal and parietal cortex*. Acta. **Experimental Neurobiology** (Wars). 53:357-366.
- Wikmark, R., Divac, I., Weiss, R. 1973. *Retention of spatial delayed alternation in rat with lesions in the frontal lobes, implications for a comparative neuropsychology of the prefrontal system*. **Brain Behavior E** vol. 8, 329- 339.

- Wiech K., Kiefer R., Töpfner S. 2004. *A placebocontrolled randomised crossover trial of the NMethyl- D-Aspartic Acid Receptor Antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain.* *Anesth Analg* 98: 408-13.
- Xie, Tong, L., McLane, M., Hatzidimitriou, G., Yuan, J., McCann, U. & Ricaurte, G. 2007. *Loss of Serotonin Transporter Protein after MDMA and Other Ring-Substituted Amphetamines.* **Neuropsychopharmacology** doi: 10:1038, npp.1301-427.

12. Apéndice

Tabla # 1 ANOVA hipocampo derecho de la semana 4

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	3607.27	1202.42	5.73	0.0074
Error	16	3358.53	209.91		
Total	19	6965.81			
Grand Mean 62.817 CV 23.06					

Tabla # 2 Tukey HSH Comparación de pares hipocampo derecho de la semana 4

Trat	Mean	Homogeneous Grups
1	84,914	A
2	61,918	AB
4	54,177	B
3	50,259	B

Tabla # 3 ANOVA hipocampo izquierdo de la semana 4

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	3133.86	1044.62	15.8	0.0000
Error	16	1058.91	66.18		
Total	19	4192.77			
Grand Mean 62.253 CV 13.07					

Tabla # 4 Tukey HSH Comparación de pares hipocampo izquierdo de la semana 4

Trat	Mean	Homogeneous Grups
1	79,629	A
4	65,775	AB
2	58,663	BC
3	44,946	C

Tabla # 5 ANOVA corteza frontal derecha de la semana 4

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	0.01720	0.00573	1.15	0.3585
Error	16	0.07962	0.00498		
Total	19	0.09681			
Grand Mean 0.8908 CV 7.92					

Tabla # 6 Tukey HSH Comparación de pares corteza frontal derecha de la semana 4

Trat	Mean	Homogeneous Grups
1	0,9394	A
3	0,8862	A
2	0,875	A
4	0,8624	A

Tabla # 7 ANOVA Corteza Frontal Izquierda de la semana 4

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	0.05022	0.01674	6.58	0.0042
Error	16	0.04071	0.00254		
Total	19	0.09093			
Grand Mean 0.9538 CV 5.29					

Tabla # 8 Tukey HSH Comparación de pares corteza frontal izquierda de la semana 4

Trat	Mean	Homogeneous Grups
2	1,0402	A
3	0,931	B
4	0,9254	B
1	0,9184	B

Tabla # 9 ANOVA striatum derecho de la semana 4

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	170914	56971.3	27.7	0.0000
Error	16	32944	2059.0		
Total	19	203858			
Grand Mean 232.52 CV 19.51					

Tabla # 10 Tukey HSH Comparación de pares striatum derecho de la semana 4

Trat	Mean	Homogeneous Grups
3	329,68	A
1	319,47	A
2	151,35	B
4	129,59	B

Tabla # 11 ANOVA striatum izquierdo de la semana 4

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	3366.36	1122.12	3.45	0.0418
Error	16	5205.46	325.34		
Total	19	8571.82			
Grand Mean 160.68 CV 11.23					

Tabla # 12 Tukey HSH Comparación de pares striatum izquierdo de la semana 4

Trat	Mean	Homogeneous Grups
1	179,5	A
3	165,98	A
2	148,7	A
4	148,53	A

Tabla #13 ANOVA corteza auditiva primaria derecha de la semana 4

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	0.39305	0.13102	19.5	0.0000
Error	16	0.10758	0.00672		
Total	19	0.50063			
Grand Mean 0.7595 CV 10.8					

Tabla # 14 Tukey HSH Comparación de pares corteza auditiva primaria derecha de la semana 4

Trat	Mean	Homogeneous Grups
2	0,9534	A
1	0,819	AB
3	0,6846	BC
4	0,581	C

Tabla # 15 ANOVA corteza auditiva primaria izquierdo de la semana 4

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	0.22232	0.07411	19.7	0.0000
Error	16	0.06031	0.00377		
Total	19	0.28263			
Grand Mean 0.6580 CV 9.33					

Tabla # 16 Tukey HSH Comparación de pares corteza auditiva primaria de la semana 4

Trat	Mean	Homogeneous Grups
2	0,7644	A
1	0,756	A
4	0,5922	B
3	0,5194	B

Tabla # 17 ANOVA cuerpo caloso de la semana 4

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	0.00061	2.025E-04	0.37	0.7729
Error	16	0.00866	5.415E-04		
Total	19	0.00927			
Grand Mean 0.2324 CV 10.01					

Tabla # 18 Tukey HSH Comparación de pares cuerpo caloso de la semana 4

Trat	Mean	Homogeneous Grups
4	0,2408	A
1	0,2324	A
2	0,231	A
3	0,2254	A

Tabla # 19 ANOVA hipocampo derecho de la semana 7

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	11499.4	3833.13	17.5	0.0000
Error	16	3505.7	219.11		
Total	19	15005.1			
Grand Mean 96.520 CV 15.34					

Tabla # 20 Tukey HSH Comparación de pares hipocampo derecho de la semana 7

Trat	Mean	Homogeneous Grups
2	133,79	A
3	98,99	B
1	84,24	BC
4	69,06	C

Tabla # 21 ANOVA hipocampo izquierdo de la semana 7

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	25072.0	8357.35	29.6	0.0000
Error	16	4512.6	282.04		
Total	19	29584.7			
Grand Mean 89.096 CV 18.85					

Tabla # 22 Tukey HSH Comparación de pares hipocampo izquierdo de la semana 7		
Trat	Mean	Homogeneous Grups
2	149,44	A
3	76,62	B
1	71,18	B
4	59,15	B

Tabla # 23 ANOVA corteza frontal derecha de la semana 7					
Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	0.42353	0.14118	8.18	0.0016
Error	16	0.27612	0.01726		
Total	19	0.69965			
Grand Mean 1.4065 CV 9.34					

Tabla # 24 Tukey HSH Comparación de pares corteza frontal derecha de la semana 7		
Trat	Mean	Homogeneous Grups
1	1,65	A
4	1,358	B
2	1,354	B
3	1,264	B

Tabla # 25 ANOVA Corteza Frontal Izquierda de la semana 7					
Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	0.29630	0.09877	5.94	0.0064
Error	16	0.26596	0.01662		
Total	19	0.56226			
Grand Mean 1.0655 CV 11.47					

Tabla # 26 Tukey HSH Comparación de pares corteza frontal izquierda de la semana 7		
Trat	Mean	Homogeneous Grups
1	1,454	A
2	1,43	A
3	1,316	AB
4	1,146	B

Tabla # 27 ANOVA striatum derecho de la semana 7

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	32374.7	10791.6	8.02	0.0017
Error	16	21540.3	1346.3		
Total	19	53915.0			
Grand Mean 244.64 CV 15.00					

Tabla # 28 Tukey HSH Comparación de pares striatum derecho de la semana 7

Trat	Mean	Homogeneous Grups
2	305,8	A
1	251,71	AB
3	223,9	B
4	197,16	B

Tabla # 29 ANOVA striatum izquierdo de la semana 7

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	15331.5	5110.50	5.28	0.0101
Error	16	15482.6	967.66		
Total	19	30814.1			
Grand Mean 217.71 CV 14.29					

Tabla # 30 Tukey HSH Comparación de pares striatum izquierdo de la semana 7

Trat	Mean	Homogeneous Grups
1	265,45	A
2	205,64	B
3	201,57	B
4	198,18	B

Tabla # 31 ANOVA corteza auditiva primaria derecha de la semana 7

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	0.62129	0.20710	15.3	0.0001
Error	16	0.21656	0.01354		
Total	19	0.83785			
Grand Mean 1.0865 CV 10.71					

Tabla # 32 Tukey HSH Comparación de pares corteza auditiva primaria derecha de la semana 7

Trat	Mean	Homogeneous Grups
2	1,36	A
1	1,098	B
3	1,01	BC
4	0,878	C

Tabla # 33 ANOVA corteza auditiva primaria izquierdo de la semana 7

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	1.04773	0.34924	23.4	0.0000
Error	16	0.23916	0.01495		
Total	19	1.28689			

Grand Mean 1.0655 CV 11.47

Tabla # 34 Tukey HSH Comparación de pares corteza auditiva primaria izquierda de la semana 7

Trat	Mean	Homogeneous Grups
2	1,364	A
1	1,144	AB
3	1,024	B
4	0,73	C

Tabla # 35 ANOVA cuerpo caloso de la semana 7

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	0.05330	0.01777	12.6	0.0002
Error	16	0.02252	0.00141		
Total	19	0.07582			

Grand Mean 0.3030 CV 12.38

Tabla # 36 Tukey HSH Comparación de pares cuerpo caloso de la semana 7

Trat	Mean	Homogeneous Grups
1	0,38	A
2	0,316	AB
3	0,274	BC
4	0,242	C

Tabla # 37 ANOVA hipocampo derecho de la semana 10

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	6174.13	2058.04	9.48	0.0008
Error	16	3474.65	217.17		
Total	19	9648.78			
Grand Mean 117.94 CV 12.50					

Tabla # 38 Tukey HSH Comparación de pares hipocampo derecho de la semana 10

Trat	Mean	Homogeneous Grups
2	143,84	A
1	120,89	AB
3	111,85	B
4	95,18	B

Tabla # 39 ANOVA hipocampo izquierdo de la semana 10

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	16927.2	5642.41	17.5	0.0000
Error	16	5172.8	323.30		
Total	19	22100.0			
Grand Mean 96.030 CV 18.72					

Tabla # 40 Tukey HSH Comparación de pares hipocampo izquierdo de la semana 10

Trat	Mean	Homogeneous Grups
1	129,35	A
2	118,38	A
3	78,84	B
4	57,56	B

Tabla # 41 ANOVA corteza frontal derecha de la semana 10

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	0.08412	0.02804	1.34	0.2980
Error	16	0.33600	0.02100		
Total	19	0.42012			
Grand Mean 1.4020 CV 10.34					

Tabla # 42 Tukey HSH Comparación de pares corteza frontal derecha de la semana 10

Trat	Mean	Homogeneous Grups
1	1,508	A
2	1,394	A
4	1,372	A
3	1,334	A

Tabla # 43 ANOVA Corteza Frontal Izquierda de la semana 10

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	0.19722	0.06574	6.30	0.0050
Error	16	0.16696	0.01044		
Total	19	0.36418			
Grand Mean 1.4290		CV 7.15			

Tabla # 44 Tukey HSH Comparación de pares corteza frontal izquierda de la semana 10

Trat	Mean	Homogeneous Grups
1	1,596	A
2	1,410	B
4	1,366	B
3	1,344	B

Tabla # 45 ANOVA striatum derecho de la semana 10

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	39479.9	13160.0	16.2	0.0000
Error	16	13037.7	814.9		
Total	19	52517.6			
Grand Mean 316.46		CV 9.02			

Tabla # 46 Tukey HSH Comparación de pares striatum derecho de la semana 10

Trat	Mean	Homogeneous Grups
2	368,76	A
1	335	AB
4	315	B
3	247,07	C

Tabla # 47 ANOVA striatum izquierdo de la semana 10

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	76398.4	25466.1	20.8	0.0000
Error	16	19581.1	1223.8		
Total	19	95979.5			
Grand Mean 312.83 CV 11.18					

Tabla # 48 Tukey HSH Comparación de pares striatum izquierdo de la semana 10

Trat	Mean	Homogeneous Grups
2	392,37	A
1	324,01	B
4	316,01	B
3	218,92	C

Tabla # 49 ANOVA corteza auditiva primaria derecha de la semana 10

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	1.39412	0.46471	71.9	0.0000
Error	16	0.10340	0.00646		
Total	19	1.49752			
Grand Mean 1.2520 CV 6.42					

Tabla # 50 Tukey HSH Comparación de pares corteza auditiva primaria derecha de la semana 10

Trat	Mean	Homogeneous Grups
2	1,596	A
1	1,410	B
4	1,070	C
3	0,932	C

Tabla # 51 ANOVA corteza auditiva primaria izquierdo de la semana 10

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	0.65790	0.21930	14.9	0.0001
Error	16	0.23480	0.01468		
Total	19	0.89270			
Grand Mean 1.1345 CV 10.68					

Tabla # 52 Tukey HSH Comparación de pares corteza auditiva primaria izquierda de la semana 10

Trat	Mean	Homogeneous Grups
2	1,4000	A
1	1,1720	B
4	1,0660	BC
3	0,9000	C

Tabla # 53 ANOVA cuerpo caloso de la semana 10

Fuente	Gl	S.Cuadrado	C. Medio	F	P-Valor
Trat	3	0.02608	0.00869	3.72	0.0335
Error	16	0.03744	0.00234		
Total	19	0.06352			
Grand Mean 0.3220 CV 15.02					

Tabla # 54 Tukey HSH Comparación de pares cuerpo caloso de la semana 10

Trat	Mean	Homogeneous Grups
2	0,382	A
1	0,314	AB
4	0,306	AB
3	0,286	B

Tabla # 55 Promedio y desviación estándar de las regiones cerebrales de todas las edades

trat	hip der	hipo iz	cf		stri der	stri izq	cap der	cap izq	cc	semana	
			der	izq							
1	84,914	79,629	0,939	0,918	319,467	179,497	0,819	0,756	0,232	promedio	4
1	25,963	12,182	0,033	0,033	55,733	10,049	0,042	0,040	0,025	desviación	
2	61,918	58,663	0,875	1,040	151,351	148,697	0,953	0,764	0,231	promedio	
2	11,897	9,027	0,096	0,090	42,967	25,291	0,122	0,099	0,031	desviación	
3	50,259	44,946	0,886	0,931	329,676	165,980	0,685	0,519	0,225	promedio	
3	3,606	4,842	0,087	0,026	46,155	18,551	0,085	0,048	0,018	desviación	
4	54,177	65,775	0,862	0,925	129,587	148,534	0,581	0,592	0,241	promedio	
4	3,319	3,374	0,045	0,018	33,961	14,718	0,056	0,037	0,016	desviación	
1	84,244	71,184	1,650	1,454	251,710	265,448	1,098	1,144	0,380	promedio	7
1	8,009	8,709	0,162	0,061	31,569	19,423	0,115	0,069	0,034	desviación	
2	133,788	149,436	1,354	1,430	305,798	205,640	1,360	1,364	0,316	promedio	
2	25,931	28,222	0,118	0,167	56,896	33,295	0,187	0,158	0,029	desviación	
3	98,992	76,620	1,264	1,316	223,896	201,572	1,010	1,024	0,274	promedio	
3	7,324	14,933	0,147	0,158	32,662	47,395	0,063	0,158	0,051	desviación	
4	69,058	59,146	1,358	1,146	197,160	198,184	0,878	0,730	0,242	promedio	
4	9,285	5,730	0,085	0,099	9,193	11,770	0,043	0,071	0,033	desviación	
1	120,888	129,350	1,508	1,596	334,998	324,008	1,410	1,172	0,314	promedio	10
1	12,562	11,756	0,170	0,121	38,156	38,695	0,094	0,076	0,051	desviación	
2	143,842	118,376	1,394	1,410	368,762	392,368	1,596	1,400	0,382	promedio	
2	21,648	28,356	0,163	0,041	17,318	37,769	0,038	0,177	0,046	desviación	
3	111,848	78,836	1,334	1,344	247,072	218,924	0,932	0,900	0,286	promedio	
3	4,547	6,643	0,123	0,108	20,492	18,545	0,104	0,073	0,038	desviación	
4	95,178	57,556	1,372	1,366	314,998	316,008	1,070	1,066	0,306	promedio	
4	14,884	17,515	0,114	0,117	32,919	40,343	0,070	0,128	0,056	desviación	

Tabla # 56 Promedio y desviación estándar del tmaze de todas las edades

tratamiento	promedio	desviación	edad
1	1,7	1,34	4
2	1,62	1,04	
3	1,43	0,94	
4	2,5	2,22	
1	2	2,24	7
2	2,63	1,92	
3	1	0	
4	1,29	0,76	
1	1,43	0,53	10
2	2	0,82	
3	1,2	0,45	
4	1,25	0,5	

Formula del porcentaje de error

$$\frac{n^{\circ} \text{ total errores}}{\text{total}} \times 100 \%$$

13. Anexos

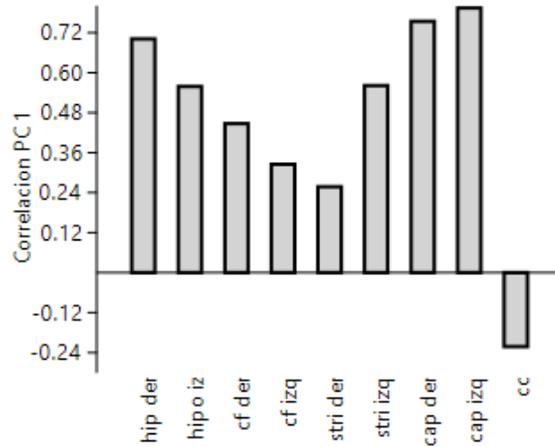


Figura 21. Diagrama de correlación de las ratas de la semana 4 de edad, representando la relación del CP1 con las regiones cerebrales

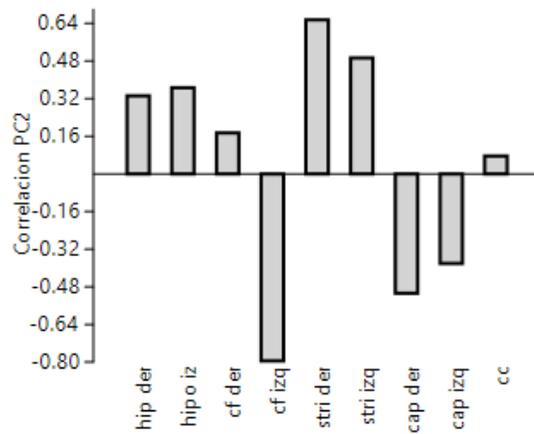


Figura 22. Diagrama de correlación de las ratas de la semana 4 de edad, representando la relación del CP2 con las regiones cerebrales

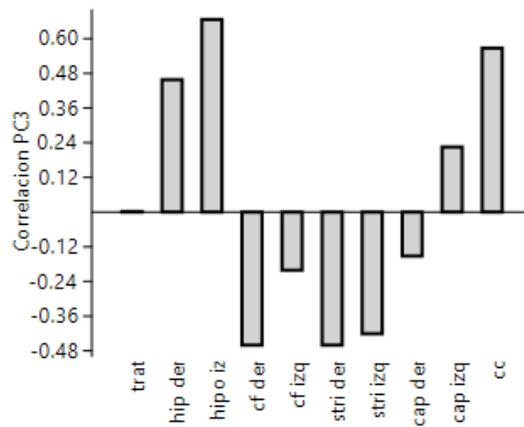


Figura 23. Diagrama de correlación de las ratas de la semana 4 de edad, representando la relación del CP3 con las regiones cerebrales

Tabla III Porcentaje de varianza acumulado para los nueve componentes principales para los individuos de la semana 4 de edad.

PC	Autovalor	% Varianza	% Acumulado
1	2,740	30,44	30,44
2	1,9857	22,06	52,51
3	1,6895	18,77	71,28
4	0,88	9,76	81,04
5	0,74	8,19	89,22
6	0,57	6,38	95,61
7	0,27	2,99	98,60
8	0,08	0,89	99,49
9	0,05	0,51	100,00

Tabla IV Relación de las componentes semana 4. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum derecho (stri der) e izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierdo (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc)

	PC 1	PC 2	PC 3	PC 4	PC 5	PC 6
hip der	0.70136	0.33215	0.45626	-0.11804	0.0652	0.38653
hipo iz	0.55844	0.36603	0.66445	-0.17163	-0.24641	-0.026854
cf der	0.44728	0.17414	-0.46119	0.42996	-0.587	0.11631
cf izq	0.32512	-0.79474	-0.20108	0.18189	0.041761	0.33447
stri der	0.25752	0.65484	-0.46112	0.10791	0.41612	0.26114
stri izq	0.56127	0.49249	-0.42226	0.069803	0.11814	-0.37922
cap der	0.754	-0.50713	-0.15318	-0.15111	0.26535	-0.077531
cap izq	0.79439	-0.38092	0.22398	0.17434	0.031323	-0.28086
cc	-0.22217	0.076299	0.56752	0.73972	0.25913	-0.046351

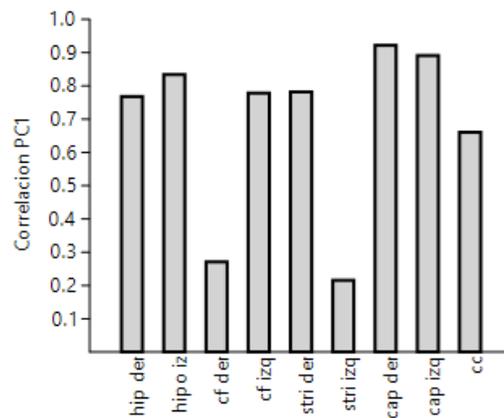


Figura 24. Diagrama de correlación de las ratas de la semana 7 de edad, representando la relación del CPI con las regiones cerebrales

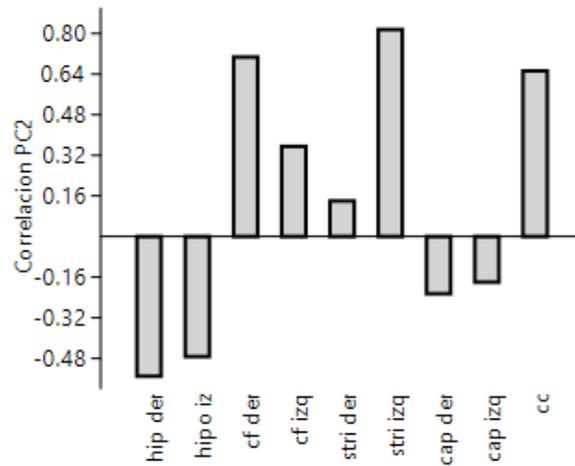


Figura 25. Diagrama de correlación de las ratas de la semana 7 de edad, representando la relación del CP2 con las regiones cerebrales

Tabla V Porcentaje de varianza acumulado para los nueve componentes principales para los individuos de la semana 7 de edad.

PC	Autovalor	% Varianza	% Acumulados
1	4,70	52,24	52,24
2	2,35	26,10	78,34
3	0,68	7,59	85,93
4	0,44	4,94	90,87
5	0,35	3,85	94,72
6	0,20	2,17	96,89
7	0,13	1,46	98,36
8	0,10	1,07	99,43
9	0,05	0,57	100,00

Tabla VI Relación de las componentes semana 7. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum derecho (stri der) e izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierdo (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc)

	PC 1	PC 2	PC 3	PC 4	PC 5
hip der	0.76779	-0.55034	0.11016	0.116	0.11639
hipo iz	0.83408	-0.47339	-0.056038	-0.040135	0.10922
cf der	0.27094	0.70779	0.57431	-0.26425	0.12533
cf izq	0.77792	0.35554	-0.21151	-0.1313	-0.3938
stri der	0.78159	0.14007	-0.39765	-0.37799	0.18349
stri izq	0.21593	0.81583	-0.27816	0.34858	0.25992
cap der	0.92219	-0.22526	0.15547	0.033718	0.11204
cap izq	0.89083	-0.17986	0.16585	0.23482	-0.1538
cc	0.66045	0.65314	0.076989	0.14844	-0.11194

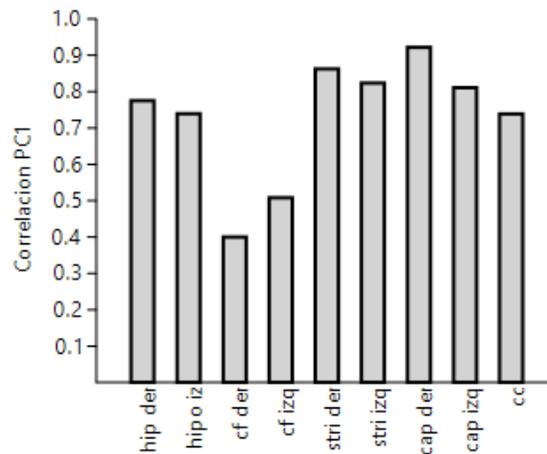


Figura 26. Diagrama de correlación de las ratas de la semana 10 de edad, representando la relación del CPI con las regiones cerebrales

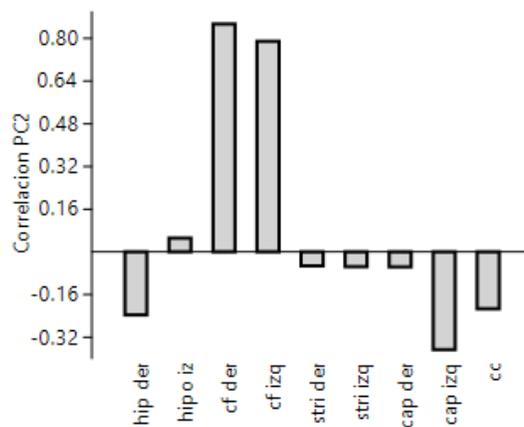


Figura 27. Diagrama de correlación de las ratas de la semana 10 de edad, representando la relación del CP2 con las regiones cerebrales

Tabla VII Porcentaje de varianza acumulado para los nueve componentes principales para los individuos de la semana 10 de edad.

PC	Autovalor	% Varianza	% Acumulado
1	504,11	56,01	56,01
2	159,89	17,77	73,78
3	10,14	11,26	85,04
4	0,59	6,53	91,57
5	0,28	3,14	94,71
6	0,22	2,49	97,20
7	0,14	1,59	98,80
8	0,08	0,89	99,68
9	0,03	0,32	100,00

Tabla VIII Relación de las componentes semana 10. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum derecho (stri der) e izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierdo (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc)

	PC 1	PC 2	PC 3	PC 4	PC 5	PC 6
hip der	0.77496	-0.23607	0.47618	0.22573	0.16491	-0.064731
hipo iz	0.73916	0.051755	0.61146	-0.13458	-0.1259	-0.10518
cf der	0.40009	0.85361	-0.19407	0.087965	0.087757	-0.15609
cf izq	0.50792	0.7894	0.15826	-0.0066976	-0.0010476	0.28274
stri der	0.86253	-0.052661	-0.27065	-0.12918	0.31339	-0.14972
stri izq	0.82356	-0.055631	-0.48652	-0.017702	-0.24471	-0.063248
cap der	0.92228	-0.056396	0.03041	-0.22783	-0.22349	-0.052539
cap izq	0.81109	-0.3664	-0.14424	-0.2707	0.14142	0.25984
cc	0.73854	-0.21306	-0.1363	0.60719	-0.063205	0.088921

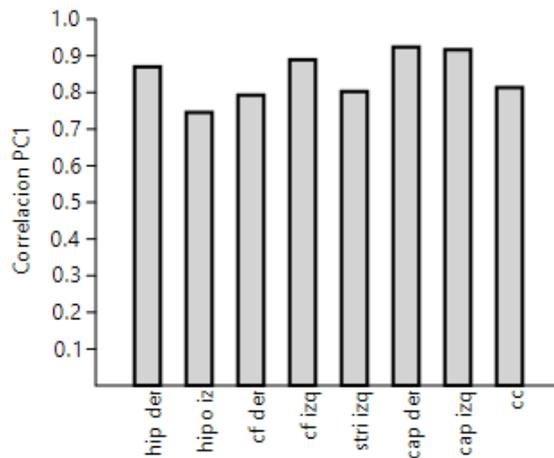


Figura 28. Diagrama de correlación de las ratas de 4, 7 y 10 semana de edad, representando la relación del CPI con las regiones cerebrales

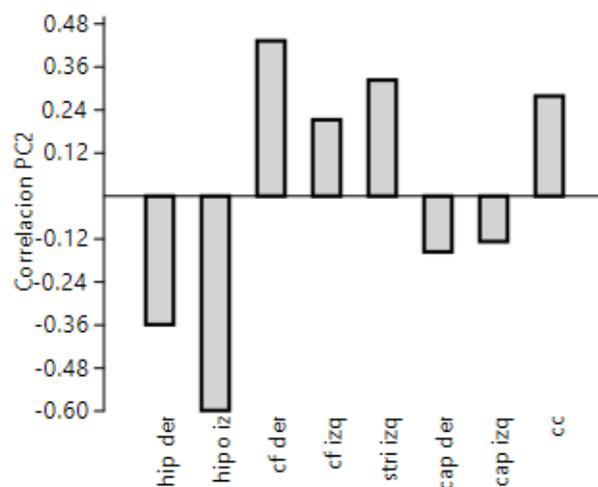


Figura 29. Diagrama de correlación de las ratas de 4, 7 y 10 semana de edad, representando la relación del CP2 con las regiones cerebrales

Tabla IX Porcentaje de varianza acumulado para los nueve componentes principales para los individuos de todas las edades

PC	Autovalor	% Varianza	% Acumulado
1	5,731	71,635	71,63
2	0,943	11,782	83,41
3	0,438	5,472	88,88
4	0,324	4,052	92,94
5	0,213	2,662	95,60
6	0,162	2,025	97,62
7	0,119	1,484	99,11
8	0,071	0,889	100,00

Tabla X Relación de las componentes de todas las semana. Los vectores representan las estructuras cerebrales teniendo al hipocampo derecho (hip der) e izquierdo (hip izq), corteza frontal derecha (cf der) e izquierda (cf izq), striatum izquierdo (stri izq), corteza auditiva primaria derecha (cap der) e izquierdo (cap izq) finalmente cuerpo calloso (cc)

	PC 1	PC 2	PC 3	PC 4	PC 5	PC 6
hip der	0.86979	-0.35893	-0.0067327	0.00102	0.14407	-0.28515
hipo iz	0.74545	-0.59846	0.090873	0.090572	0.15979	0.16571
cf der	0.79273	0.43284	0.36495	-0.045872	0.056809	-0.095843
cf izq	0.88918	0.21292	0.28872	-0.038438	0.023193	0.14406
stri izq	0.80273	0.32366	-0.39917	-0.23922	0.16118	0.018766
cap der	0.92384	-0.15598	-0.099633	-0.20097	-0.1366	0.11951
cap izq	0.91679	-0.12697	-0.029815	0.0033082	-0.34386	-0.087038
cc	0.81313	0.27862	-0.20674	0.4634	0.0024233	0.03284