



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

EFEECTO DE LA OLANZAPINA SOBRE LA MORFOLOGÍA
DENDRÍTICA DE LA CORTEZA ENTORRINAL Y AUDITIVA
PRIMARIA EN UN MODELO ANIMAL ASOCIADO A LA
ESQUIZOFRENIA

Tesis para obtener el título de:

LICENCIADA EN BIOTECNOLOGÍA

PRESENTA:

DIANA LAURA PÉREZ OSORNIO

DIRECTOR: DR. GONZALO FLORES ÁLVAREZ
CO-DIRECTOR: DR. HIRAM TENDILLA BELTRÁN

ENERO 2022



A mis papás, Liliana y Guillermo. Por su apoyo, confianza y amor incondicional.

Agradecimientos

A mis papás, Liliana y Guillermo, por ser mis guías y mi soporte para forjarme a ser la mujer que soy y por su motivación a que puedo cambiar el mundo.

A mis abuelitos, Martha, Agustina, Guillermo y Saúl, por su cariño, apoyo y confianza; por ser mi sinónimo de felicidad.

A mi hermano, Guillermo, por ser mi compañero de vida.

A mis amigos de la universidad, Fer, Jorge, Mariana, Majo, Rafa y Oswaldo, por hacer de esta etapa única a su lado.

A mis compañeros del laboratorio de Neuropsiquiatría, por su apoyo y calidez desde el primer día.

Al Dr. Gonzalo Flores Álvarez, por haberme brindado la oportunidad de pertenecer a su equipo de trabajo y por ser una inspiración como científico.

Al Dr. Hiram Tendilla Beltrán, por guiarme a que mi proyecto saliera adelante y por compartir sus conocimientos conmigo.

A los revisores de este trabajo, por su disposición de colaborar en mi proyecto y mejorarlo.

A mi alma mater, la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, donde me formé como profesionalista y ciudadana responsable con su entorno.

A mis lectores, por interesarse en las neurociencias y en mi proyecto.

Índice

Índice de figuras.....	III
Abreviaturas.....	IV
Resumen.....	1
1. Introducción.....	3
1.1 Esquizofrenia.....	5
1.1.1 Impacto socioeconómico de la esquizofrenia.....	5
1.1.2 Etiología de la esquizofrenia.....	6
1.2 Teoría de los factores de riesgo del neurodesarrollo.....	7
1.3 Teorías de los neurotransmisores y alteraciones bioquímicas.....	9
1.3.1 Sistema dopaminérgico.....	9
1.3.2 Rol de la dopamina en la esquizofrenia.....	10
1.3.3 Sistema serotoninérgico.....	11
1.3.4 Rol de la serotonina en la esquizofrenia.....	12
1.3.5 Sistema glutamatérgico.....	13
1.4 Plasticidad neuronal.....	14
1.4.1 Rol del glutamato y la plasticidad neuronal en la esquizofrenia.....	16
1.5 Función del lóbulo temporal en el procesamiento sensorial (auditivo) y su interacción con el sistema límbico.....	17
1.6 Lóbulo temporal y la esquizofrenia.....	19
1.6.1 Corteza auditiva primaria.....	22
1.6.1.1 Corteza auditiva primaria en la esquizofrenia.....	22
1.6.1.2 Información clínica y post-mortem.....	23
1.6.2 Corteza entorrinal.....	24
1.6.2.1 Corteza entorrinal en la esquizofrenia.....	25
1.6.2.2 Información clínica y postmortem.....	26
1.7 Antipsicóticos.....	27
1.7.1 Olanzapina.....	29
1.7.1.1 Farmacocinética.....	29
1.7.1.2 Farmacodinamia.....	30

1.7.1.3 Efectos adversos.....	31
1.8 Modelos animales para esquizofrenia.....	32
1.8.1 Modelos de lesión.....	32
1.8.1.1 Lesión neonatal del hipocampo ventral.....	33
1.8.1.2 Conducta.....	37
2. Justificación.....	38
3. Hipótesis.....	39
4. Objetivos.....	39
4.1 Objetivo general.....	39
4.2 Objetivos específicos.....	39
5. Flujo de trabajo.....	40
6. Metodología.....	41
6.1 Protocolo de la lesión neonatal del hipocampo ventral.....	41
6.2 Administración del tratamiento farmacológico.....	42
6.3 Extracción de cerebros.....	42
6.4 Tinción de Golgi-Cox.....	42
6.5 Estudios morfológicos.....	44
6.6 Verificación de la lesión.....	45
6.7 Análisis estadístico.....	46
7. Resultados.....	48
7.1 Efecto de la LNHV sobre la neuroplasticidad de neuronas piramidales de la capa III de la Au1.....	48
7.2 Efecto de la LNHV sobre la neuroplasticidad de neuronas piramidales de la capa V de la Au1.....	50
7.3 Efecto de la LNHV sobre la neuroplasticidad de neuronas piramidales de la capa III de la Ent.....	52
7.4 Efecto de la LNHV sobre la neuroplasticidad de neuronas piramidales de la capa V de la Ent.....	54
8. Discusión.....	56
9. Conclusiones.....	62
10. Perspectivas.....	63
11. Referencias.....	65

Índice de figuras

Figura 1. Vías de neurotransmisores implicadas en la esquizofrenia.....	8
Figura 2. Estructuras cerebrales consistentemente implicadas en la esquizofrenia.....	21
Figura 3. Representación gráfica del protocolo de la LNHV.....	34
Figura 4. Lesión neonatal del hipocampo ventral (LNHV) en la rata como modelo de estudio de la esquizofrenia.....	36
Figura 5. Tinción de Golgi-Cox.....	44
Figura 6. Verificación de la LNHV.....	46
Figura 7. Plasticidad de neuronas piramidales de la capa III de la Au1.....	49
Figura 8. Plasticidad de neuronas piramidales de la capa V de la Au1.....	51
Figura 9. Plasticidad de neuronas piramidales de la capa III de la Ent.....	53
Figura 10. Plasticidad de neuronas piramidales de la capa V de la Ent.....	55

Abreviaturas

Au1	Corteza Auditiva Primaria
CPF	Corteza Prefrontal
Ent	Corteza Entorrinal
LNHV	Lesión Neonatal del Hipocampo Ventral
NAcc	Núcleo Accumbens
NIMH	Instituto Nacional de la Salud Mental
NOS	Óxido Nítrico Sintasa
OLZ	Olanzapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
SNC	Sistema Nervioso Central
STG	Giro Temporal Superior

Resumen

La esquizofrenia es un trastorno mental debilitante e intrínsecamente humano que padece aproximadamente el 1% de la población mundial. Este trastorno comúnmente se diagnostica por tres grupos de síntomas generales: síntomas positivos (alucinaciones visuales y/o auditivas, delirios, etc), síntomas negativos (angustia, abstinencia, anhedonia, poca empatía, etc) y déficits cognitivos (dificultad en la concentración, aprendizaje y memoria, etc); y cuya etiopatogenia no es clara. No obstante se ha descrito que anomalías estructurales y morfológicas de áreas corticales y subcorticales del cerebro podrían estar implicadas en la fisiopatología de este trastorno y que estarían ocasionando la sintomatología anteriormente mencionada.

A través de diversas hipótesis de las causas que originan la esquizofrenia, se ha puntualizado que el origen de este trastorno es multifactorial y que el inicio de las alteraciones del sistema nervioso central en la etapa del neurodesarrollo es crucial para desarrollar este trastorno. Los sistemas de neurotransmisores (dopamina, serotonina y glutamato) juegan un papel importante ya que su desregulación o mal funcionamiento también se involucra en la psicopatología de la esquizofrenia.

Debido a la complejidad de estudiar este trastorno en pacientes, se han desarrollado diversos modelos animales para estudiar a la esquizofrenia. El modelo de lesión neonatal del hipocampo ventral en la rata, es un modelo que, a inicios de la década de los 90s, logró generar características conductuales, morfológicas, bioquímicas, etc; relacionadas a la esquizofrenia, convirtiéndolo en uno de los más efectivos y reproducidos para estudiar las anomalías vinculadas con este trastorno hasta el día de hoy.

Para el tratamiento clínico de la esquizofrenia se prescriben los fármacos antipsicóticos, de los cuales existen dos generaciones: típicos y atípicos. De ésta segunda clase, la olanzapina ha sido ampliamente prescrita, ya que una de sus virtudes es su alta afinidad de unión a múltiples receptores neuronales, especialmente a los de serotonina, y mejorando la sintomatología negativa y con una menor incidencia de efectos adversos como los síntomas extrapiramidales en comparación con los antipsicóticos de primera generación.

En este trabajo se evaluó el efecto tanto de la lesión neonatal del hipocampo ventral como de la olanzapina sobre la plasticidad (morfología y densidad) de las espinas dendríticas en las capas III y V de zonas del lóbulo temporal: corteza auditiva primaria y corteza entorrinal. Se identificó que la lesión neonatal del hipocampo ventral también tiene efectos sobre la plasticidad neuronal de las espinas en las áreas anteriormente mencionadas y que la olanzapina logra revertir algunas de las aberraciones de las dos regiones.

1. Introducción

1.1 Esquizofrenia

En los últimos 20 años del siglo XIX comenzaron trabajos más metódicos y constantes por parte de los profesionales de la salud sobre el diagnóstico y tratamiento psiquiátrico, que fueron componentes esenciales para que décadas después surgiera el concepto actual de esquizofrenia (Lundin & Flyckt, 2015).

El concepto de esquizofrenia se ha transformado con el transcurso del tiempo; desde que Emil Kraepelin, en 1887, delineó la primera clasificación de dos trastornos mentales: la “psicosis maniaco-depresiva” (*folie circulaire* y melancolía) y la “demencia precoz” (catatonia, hebefrenia y estados paranoides), para el conjunto de síntomas basados en estudios del curso clínico de la enfermedad, incluyendo resultados de un gran número de casos clínicos con un patrón que resultaba en un déficit cognitivo y conductual severo, así como disfunción ejecutiva, manifestados en la fase terminal de la enfermedad, dejando a un lado la etiología del trastorno por falta de información (Jablensky, 2010; Janicak et al., 2014; Lundin & Flyckt, 2015).

La validez del concepto de Kraepelin se debatió respecto a la nosología de la psicosis, por lo que se consideró dejar las nociones de la enfermedad y reemplazarlas por un modelo en el cual los síndromes esquizofrénicos y afectivos no representarían algún proceso patológico particular (Jablensky, 2010). Por su parte, fue en 1911 cuando Eugen Bleuler cambió la percepción de Kraepelin y acuñó el término “esquizofrenia”, que incluía varios trastornos en lugar de una sola patología (Jablensky, 2010; Lundin & Flyckt, 2015).

Gracias a las aportaciones iniciales de Kraepelin y Bleuler, hoy en día, desde la perspectiva clínica, la esquizofrenia se define como un trastorno mental, crítico y grave, con múltiples síntomas y de curso variable y no específico, que afecta la manera de pensar, sentir, actuar y hablar de las personas que lo padecen por la disfunción cognitiva, motora y social, llegando a ser incapacitante (Instituto Nacional de la Salud Mental [NIMH], 2015; Janicak et al., 2014).

En general, la enfermedad está precedida por una fase prodrómica; sin embargo el primer episodio psicótico declara el inicio formal de la enfermedad aproximadamente al

final de la adolescencia o inicio de la edad adulta. La etiología de la esquizofrenia es desconocida, pero la evidencia de novedosas investigaciones sugieren un riesgo de influencias genéticas y ambientales, así como sus interacciones como parte de la etiología del trastorno (Janicak et al., 2014). El progreso de la enfermedad refleja tres grupos de síntomas: positivos, negativos y cognitivos. No obstante, estas manifestaciones están sujetas a la variabilidad individual, es decir, que no todos los pacientes muestran los mismos síntomas y la gravedad varía de acuerdo al sujeto y curso del trastorno (Hernandez-Muela et al., 2004; Janicak et al., 2014).

Los síntomas positivos o psicóticos, son aquellos fenómenos mentales que se manifiestan como alucinaciones o percepciones alteradas tanto visuales como auditivas, trastornos del pensamiento y delirios o creencias que distorsionan la realidad (Kandel et al., 2013; Kolb & Whishaw, 2009) y se han asociado a la hiperactividad de la dopamina en el cuerpo estriado (Miyamoto & Nitta, 2014). Las principales características son la pérdida de contacto con la realidad y su tendencia a la recaída y remisión constante (M. Owen et al., 2016).

Los denominados síntomas negativos, son la consecuencia del deterioro de las funciones cerebrales, que incluyen respuestas emocionales como angustia, abstinencia, ambivalencia, alejamiento de relaciones interpersonales, alteración del lenguaje con discursos desorganizados o incoherentes, incapacidad de obtener placer por actividades que antes eran agradables (anhedonia), empatía limitada, aplanamiento afectivo, reducción del habla (alogia), pobreza de pensamiento, comportamiento agitado, o poca motivación e interés para realizar actividades diarias (Kandel et al., 2013; Kolb & Whishaw, 2009) y fueron éstos, los que según Bleuer daban a la esquizofrenia su perfil diagnóstico (Jablensky, 2010).

El deterioro cognitivo suele estar presente años antes del primer episodio psicótico y conlleva menor rendimiento e interrupción de funciones cognitivas como la dificultad en la concentración, atención, aprendizaje y memoria de trabajo. Tanto éstos, como los síntomas negativos tienden a persistir durante el curso de la enfermedad, provocando un mal funcionamiento paciente-sociedad (Janicak et al., 2014; Medina-Mora et al., 2015; M. Owen et al., 2016; Wilson & Terry, 2010).

Los síntomas negativos y cognitivos comparten como sustrato neurobiológico la disfunción de distintas regiones corticales, debido a alteraciones en la conectividad del propio microcircuito neuronal, así como por alteraciones en la inervación monaminérgica. De estas regiones destaca la corteza prefrontal (CPF), la cual se ha encontrado consistentemente alterada en pacientes con esquizofrenia, ya que las neuronas de esta región presentan alteraciones en el número de espinas dendríticas y en la arborización dendrítica (Glausier & Lewis, 2013; Tendilla-Beltrán, Sanchez-Islas, et al., 2021).

1.1.1 Impacto socioeconómico de la esquizofrenia

La prevalencia de la esquizofrenia es del 0.5-1% de la población mundial y en 2019, según cifras de la Organización mundial de la Salud (OMS), había 21 millones de personas con este trastorno en todo el mundo. Esta enfermedad está catalogada como una de las diez enfermedades más incapacitantes (Sandoval & Richard, 2005), con una proyección a la alza del índice de enfermos por diversos problemas como pobreza, violencia, dependencia de drogas, envejecimiento poblacional y demás (Medina-Mora et al., 2003). En Europa y América, la discapacidad es del 43% y a nivel mundial es del 31% (OMS, 2005).

Se han detectado diferencias de género respecto a la enfermedad. Los varones se diagnostican con mayor frecuencia (proporción hombre:mujer, 1.3:1) y presentan un perfil clínico más grave al tener mayor incidencia de sintomatología negativa y déficits cognitivos junto con una edad de inicio más prematura. Por su parte, las mujeres tienen un inicio más tardío del primer episodio psicótico y un mejor pronóstico de resultados sociales que los hombres (Glausier & Lewis, 2013; Jones et al., 2011; OMS, 2019; Silva-Gómez et al., 2003).

La enfermedad reduce la esperanza de vida de 10 a 20 años, pues se estima una esperanza de vida de 56 años para las personas con enfermedades mentales graves (Insel, 2010; M. Owen et al., 2016) por la comorbilidad con otras enfermedades físicas (cardiovasculares y metabólicas) (OMS, 2019). Además se ha reportado una mayor predisposición al suicidio en estos pacientes, llegando a consumarse en el 5% de ellos (OMS, 2019).

Asimismo, los pacientes diagnosticados con esquizofrenia tienen un mayor riesgo a que se violenten sus derechos humanos por la estigmatización de la enfermedad, generando discriminación (OMS, 2019), desempleo, dependencia de la familia, bajo rendimiento académico, abuso de sustancias, como el tabaquismo, y falta de vivienda, lo que obstaculiza un tratamiento óptimo y eficaz, así como su reintegración a la sociedad (Carpenter & Koenig, 2008; Castillo-Martell, 2016; Insel, 2010).

Adicionalmente, el tratamiento de la esquizofrenia impone una carga socioeconómica grande por los costos derivados de hospitalización, tratamiento crónico, rehabilitación y pérdida de productividad como el desempleo, tanto a la familia como a la sociedad (Gautam et al., 2008). Bajo los criterios del banco mundial, éste estima que las enfermedades neurológicas y psiquiátricas son el 12% del costo total de los padecimientos médicos y el 20% para la OMS (OMS, 2019). Por ello, la esquizofrenia es considerada un desafío importante de salud pública y al desconocer las causas de la enfermedad es inviable el desarrollo de programas de prevención (Carpenter & Koenig, 2008; Medina-Mora et al., 2015).

1.1.2 Etiología de la esquizofrenia

La etiopatogenia de la enfermedad es poco clara dada la pluralidad de manifestaciones clínicas y la marcada heterogeneidad de los síntomas en cada paciente. Sin embargo, una plétora de estudios epidemiológicos, de desarrollo y de neuroimagen han establecido hipótesis del origen de la esquizofrenia en las cuales diversos factores y mecanismos fisiopatológicos externos, además de los genéticos, confieren el riesgo de padecer este trastorno al afectar la función cerebral (Caballero et al., 2007; Gejman & Sanders, 2012). Sustentando que la interacción de los factores anteriormente mencionados impiden que el cerebro se desarrolle de manera ideal creando vulnerabilidad posterior al individuo (Pino et al., 2014).

Muchos factores involucrados en la etiología de la esquizofrenia actúan en etapas tempranas del desarrollo cerebral, sin embargo otros radican durante la adolescencia y adultez temprana como la maduración anormal de redes neuronales o una poda sináptica aberrante y excesiva. La poda sináptica es el proceso de eliminación de sinapsis débiles durante la adolescencia, clave para establecer un mapa neuronal óptimo, sano,

adaptativo, eficiente y robusto con circuitos maduros. Por lo tanto, una poda sináptica excesiva en regiones corticales concretamente de la CPF, podría sentar las bases de la enfermedad al contribuir con circuitos alterados, que coincide con momento usual en que aparecen los síntomas positivos (Fatemi & Folsom, 2009; Gejman & Sanders, 2012; Graff-Guerrero et al., 2001; Sakai, 2020; Solis et al., 2009).

1.2 Teoría de los factores de riesgo del neurodesarrollo

Algunas teorías que buscan explicar el origen de la enfermedad se basan en la interacción de la predisposición genética con exposiciones ambientales durante el periodo temprano del desarrollo cerebral conduciendo a alteraciones cerebrales, para crear el paradigma predominante que ha sido la teoría integral del neurodesarrollo de la esquizofrenia (Fatemi & Folsom, 2009; Glausier & Lewis, 2013; M. Owen et al., 2016), postulada por Weinberger, Murray y Lewis a finales de la década de los 80's.

En esencia, la hipótesis propone que se desarrollan procesos patológicos y alteraciones biológicas durante el neurodesarrollo temprano (2.^o-3.^{er} trimestre de gestación) hasta la infancia temprana, causados por factores gestacionales y ambientales, así como lesiones pre y postnatales en el sistema nervioso central (SNC) que, interactuando con las vulnerabilidades genéticas; alteran la maduración de la CPF, el lóbulo temporal y áreas límbicas; aumentando el riesgo de sufrir esquizofrenia (Flores, Barbeau, et al., 1996; Jablensky et al., 2017; M. Owen et al., 2016; Tendilla-Beltrán, Vázquez-Roque, et al., 2019).

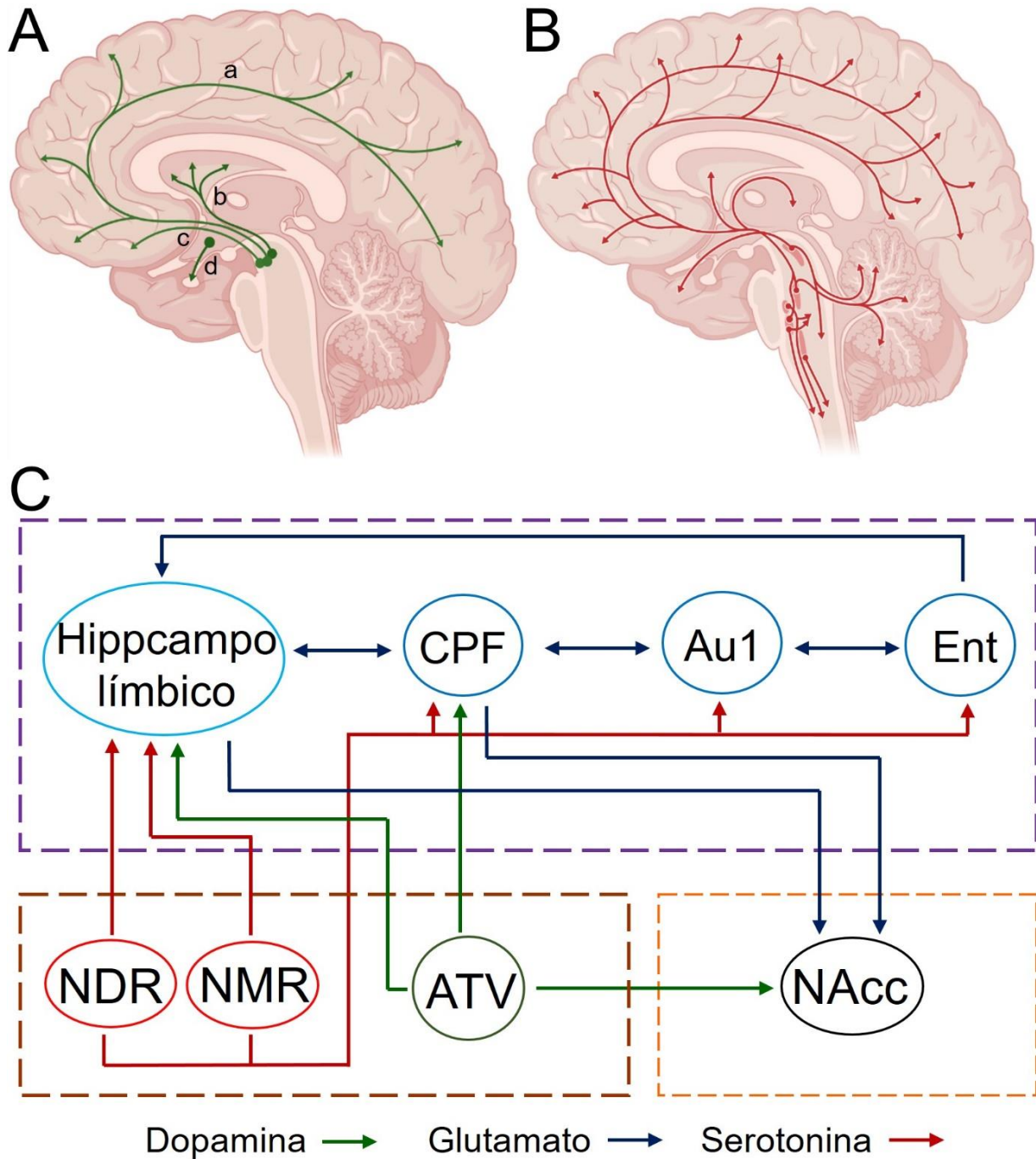


Figura 1. Vías de neurotransmisores implicadas en la esquizofrenia. A) Vías dopaminérgicas en color verde: a→vía mesocortical; b→ vía nigroestriatal; c→ vía mesolímbica; d→ vía tuberoinfundibular. **B)** Vías serotoninérgicas en color rojo oscuro. **C)** Circuito corticolímbico involucrado en el procesamiento de la información sensorial y la conducta. Los núcleos monoaminérgicos de serotonina (núcleo dorsal del raquí: NDR, y núcleo medial del raquí: NMD) y dopamina (área tegmental ventral: ATV) del mesencéfalo, inervan a regiones corticales (morado): corteza prefrontal (CPF), corteza auditiva primaria (Au1), corteza entorrinal (Ent) e hipocampo límbico (Hp límbico; anterior en humanos, ventral en roedores); a su vez, estas regiones proyectan axones glutamatérgicos al núcleo accumbens (NAcc) que es la interface límbico-motora y que se encuentra en el estriado ventral (naranja). La conexión entre las cortezas se da en la capa III y la salida a regiones subcorticales, como al NAcc, se da en la capa V.

Las alteraciones del neurodesarrollo que destacan son las complicaciones obstétricas como estrés materno, infecciones, deficiencias nutricionales, retraso del crecimiento intrauterino, nacimiento prematuro o complicaciones en el parto (M. Owen et al., 2016), las cuales conducen a una disfunción de redes neuronales específicas o conectividades deterioradas que resultan en deficiente control cortical y desregulación de la actividad dopaminérgica subcortical y de otros sistemas de neurotransmisión que, aunado al estrés, se sensibilizan desencadenando episodios psicóticos (Caballero et al., 2007; Fatemi & Folsom, 2009; Flores, Barbeau, et al., 1996; Flores, Wood, et al., 1996; Jablensky et al., 2017; Ruiz-Saiz et al., 2010).

1.3 Teorías de los neurotransmisores y alteraciones bioquímicas

La presencia de alteraciones químicas, como el desequilibrio y la desregulación de la síntesis, almacenamiento, liberación, recaptación, inactivación o actividad aberrante de los sistemas de neurotransmisión de dopamina, glutamato y serotonina, son consideradas variables patogénicas que están involucradas en los síntomas de la esquizofrenia. Estudios post-mortem han respaldado que hay alteraciones en la neurotransmisión química en la esquizofrenia, no obstante es debatido el tema de reflejarlos como un mecanismo patogénico primario (Kahn et al., 2015; Lieberman et al., 2008; NIMH, 2015) y es posible que el origen de estas alteraciones se den en el neurodesarrollo temprano (Rehn & Rees, 2005).

1.3.1 Sistema dopaminérgico

La dopamina es un neurotransmisor monoaminérgico sintetizado en el mesencéfalo y se libera principalmente en el cuerpo estriado, y en menor cantidad en algunas zonas de la corteza cerebral, el hipotálamo y la glándula pituitaria. El sistema dopaminérgico tiene una amplia función neuromoduladora en el SNC, al intervenir en el procesamiento cognitivo y afectivo (como la atención y el aprendizaje), la coordinación de movimientos, la actividad locomotora, la afectividad y la regulación neuroendocrina (Bahena-Trujillo et al., 2000; Kolb & Whishaw, 2009; Medina-Mora et al., 2015; Rodríguez, 2021); por lo que su desregulación puede verse involucrada en la esquizofrenia.

La dopamina actúa sobre receptores metabotrópicos, pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G, que se clasifican en 2 familias: los receptores D1 y D5 integran la familia D1, los cuales se encuentran acoplados a una proteína G_s que participan en la estimulación sináptica con poca influencia sobre la actividad locomotora; y los receptores D2, D3 y D4 integran a la familia D2, y están acoplados a la proteína $G_{i/o}$, los cuales intervienen en la inhibición pre y postsináptica y permiten un aumento de la locomoción (Ayano, 2016; Bahena-Trujillo et al., 2000; Flores, Barbeau, et al., 1996; Lieberman et al., 2008; Taira et al., 2013).

En el cerebro existen cuatro vías dopaminérgicas, como se muestran en la Fig. 1A. La vía nigroestriada, se origina en la sustancia nigra del mesencéfalo y cursan de manera rostral hasta el neostriado (núcleo caudado y putamen), que son componentes de los ganglios basales. La vía mesolímbica se proyecta desde el área tegmental ventral del mesencéfalo e inerva distintas áreas límbicas como la amígdala, la CPF, la Ent y el estriado ventral o núcleo accumbens (NAcc). La vía mesocortical también surge del área tegmental ventral y se expande hacia la neocorteza del lóbulo frontal, especialmente a CPF ventromedial y dorsolateral. Finalmente, la vía tuberoinfundibular, proviene del núcleo arqueado del hipotálamo y se proyecta hacia la glándula pituitaria (Ayano, 2016; Gómez et al., 2008; Ruiz-Saiz et al., 2010; Speed, 2010).

La vía nigroestriada participa principalmente en la motricidad, mientras que la vía mesolímbica interviene en los sistemas de memoria, motivación, placer, emoción y la consecuente conducta. La vía mesocortical tiene un papel en tareas cognitivas y el procesamiento emocional, específicamente optimiza la memoria, atención, planeación y motivación. La vía tuberoinfundibular, está implicada en la liberación de algunas hormonas del hipotálamo al sistema circulatorio, es decir, media algunas funciones neuroendocrinas y regula la secreción de prolactina (Ayano, 2016; Gómez et al., 2008; Ruiz-Saiz et al., 2010; Speed, 2010).

1.3.2 Rol de la dopamina en la esquizofrenia

Gracias a la prolongada extensión y localización de los receptores de dopamina en el cerebro y su amplia variedad de funciones fisiológicas y conductuales; la disfunción en los mecanismos dopaminérgicos se han vinculado a la fisiopatología de la esquizofrenia

(Ayano, 2016; Speed, 2010). Estudios post-mortem muestran alteraciones del sistema dopaminérgico como el aumento de los niveles de dopamina y de las densidades de receptores D2 y D3 (Bird et al., 1979; Buckley & Gaughran, 2014; F. Owen et al., 1978). Estudios recientes de imagenología de tomografía por emisión de positrones han indicado que la disfunción presináptica de la dopamina es el camino inicial hacia la psicosis (Janicak et al., 2014). Es presumible que las alteraciones del sistema dopaminérgico tengan origen en la etapa perinatal con cambios consecuentes en el sistema límbico y corteza, al desarrollar conexiones neuronales aberrantes, en cuanto a la migración y diferenciación, desde el primer trimestre de embarazo dado los déficits de las neuronas dopaminérgicas y sus proyecciones en la corteza (Rehn & Rees, 2005).

Con dicha evidencia se formuló la hipótesis dopaminérgica, la cual supone que los síntomas positivos o psicóticos subyacen de la hiperactividad de la dopamina en el sistema mesolímbico. Por otro lado, se considera que los síntomas negativos y cognitivos son el resultado de la reducción de la actividad dopaminérgica del sistema mesocortical (Gómez et al., 2008; Howes & Kapur, 2009; Kolb & Whishaw, 2009; Lieberman et al., 2008).

A pesar de que en los 70s se centró la atención en esta hipótesis, tenía ciertas limitantes debido a que no tomaba en cuenta ningún vínculo con la genética del paciente ni con defectos del neurodesarrollo y no detallaba el origen etiológico de la transmisión dopaminérgica anormal. Se centraba en la dopamina de forma unilateral, aislada y única sin relación alguna con otros factores de riesgo conocidos de la esquizofrenia y la expresión de los síntomas (Howes & Kapur, 2009).

1.3.3 Sistema serotoninérgico

Aproximadamente el 2% del total de la serotonina se localiza en el SNC, especialmente en el hipotálamo y glándula pineal, y se origina en el núcleo del rafe medio proyectándose hacia regiones del sistema límbico y en el núcleo del rafe dorsal que se proyecta hacia corteza y regiones estriatales (Kapur & Remington, 1996). Este sistema, como se muestra en la Fig. 1B, se extiende por todo el cerebro. Al igual que la dopamina, la serotonina tiene un papel de neuromodulación del estado de ánimo, de las emociones, la ingesta de alimentos, del sueño y regulación del dolor, procesos cognitivos superiores,

conducta sexual o conductas como la agresividad. Existen 14 subtipos de receptores acoplados a proteínas G, clasificados por su secuencia genética compartida y segundos mensajeros en siete familias: 5-HT1 al 5-HT7. Interesantemente, la actividad de la serotonina sobre el receptor 5-HT2A se ha relacionado con la formación y mantenimiento de la sinaptogénesis y de la densidad de las espinas dendríticas en el desarrollo cerebral temprano y en la adultez (Hernandez-Muela et al., 2004; Kandel et al., 2013; Kapur & Remington, 1996; Rehn & Rees, 2005; Rodríguez, 2021).

Dado el efecto inhibitorio de la serotonina sobre la transmisión de la dopamina en la sustancia nigra y con ello en el estriado y la CPF a través del bloqueo del receptor 5-HT2A; dicho bloqueo podría explicar los efectos secundarios de los agonistas serotoninérgicos (que se une a receptores 5-HT1-4), y se ha planteado la hipótesis de que los fármacos antagonistas de los receptores 5-HT2A favorecen la transmisión o desinhiben a la dopamina en la CPF, mejorando la sintomatología negativa y depresión (Graff-Guerrero et al., 2001; Kapur & Remington, 1996; Ruiz-Saiz et al., 2010).

1.3.4 Rol de la serotonina en la esquizofrenia

Ante la importancia de la serotonina en el desarrollo cerebral; se ha expuesto su participación en eventos fisiopatológicos como la esquizofrenia (Gautam et al., 2008; Kandel et al., 2013) ya que algunos estudios advierten que las perturbaciones en este sistema pueden originar el inicio de los síntomas durante el desarrollo temprano o prenatal relacionados con la exacerbación de la actividad de los receptores de serotonina (Kolb & Whishaw, 2009; Rehn & Rees, 2005). Específicamente, se ha manifestado una densidad reducida del receptor 5-HT2A en la corteza cerebral y se advierte una elevada unión de la serotonina al mismo receptor en el giro cingulado posterior y cortezas temporales en pacientes con esquizofrenia, además de un aumento en los niveles del receptor 5-HT1A y en la unión de la serotonina sobre este en el putamen, NAcc e hipocampo (Rehn & Rees, 2005).

La hipótesis serotoninérgica señala la función trófica en el neurodesarrollo, su interrelación con el sistema dopaminérgico y los efectos de la actividad serotoninérgica en la CPF para desencadenar el síndrome (Gautam et al., 2008; Ruiz-Saiz et al., 2010; Selvaraj et al., 2014).

1.3.5 Sistema glutamatérgico

El glutamato es un aminoácido no esencial constituyente, no sólo de las neuronas sino de todos los linajes celulares. Es el principal neurotransmisor excitador en el SNC de los mamíferos (Bustamante, 2007; Janicak et al., 2014; Kandel et al., 2013) ya que hasta el 75% de las sinapsis del SNC utilizan el glutamato. Al mismo tiempo contribuye a la formación, mantenimiento y plasticidad de la función sináptica, facilita procesamiento sensorial, memoria y funcionamiento ejecutivo (Bustamante, 2007; Kolb & Whishaw, 2009; Sacchetti et al., 2014).

Sus receptores se clasifican en dos subtipos: receptores ionotrópicos (canales iónicos activados por ligando) y receptores metabotrópicos (acoplados a proteínas G). Del primer subtipo se incluyen tres tipos: aquellos que tiene afinidad al ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA), al N-metil-D-aspartato (NMDA) y al kainato; de los cuales los receptores AMPA y NMDA se encuentran principalmente en la terminal post sináptica. Respecto al segundo subtipo, se incluyen 3 grupos: los receptores del grupo I están acoplados a una proteína G_q y son los receptores mGluR1 y mGluR5. Mientras que los receptores de los grupos II (mGluR2 y mGluR3) y III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) se encuentran acoplados a proteínas G_s o G_i (Crupi et al., 2019; Kandel et al., 2013; Lieberman et al., 2008).

Los cambios plásticos continuos de las espinas dendríticas también son una función que se le atribuye a los sistemas de neurotransmisión. La neurotransmisión glutamatérgica tiene la capacidad de generar estímulos celulares, ya que al unirse a los receptores tipo AMPA y NMDA desencadenan diversas vías de señalización que generan cambios funcionales y estructurales favoreciendo la aparición o desaparición de espinas dendríticas. El mecanismo principal de este fenómeno radica en la polimerización de la actina, modificando la forma del citoesqueleto y, por lo tanto, de la espina (Medina & Escobar, 2004).

1.4 Plasticidad neuronal

Según Holtmaat & Svoboda (2009), las sinapsis se determinan por la presencia de una zona activa presináptica con vesículas sinápticas, una hendidura definida y una densidad

postsináptica (PSD) y se caracterizan por ser plásticas. La plasticidad neuronal es la capacidad que tienen las células de reorganizarse y adaptarse en respuesta a la experiencia perceptiva o cambios en el ambiente. Consiste en la restructuración de las sinapsis o desarrollo de nuevas conexiones neuronales para hacer cambios en la estructura cerebral (Marín, 2016; Mauri et al., 2014).

La plasticidad de las espinas dendríticas es un fenómeno fundamental para el desarrollo de nuevos circuitos neuronales a medida que el cerebro madura (Alvarez & Sabatini, 2007; Gu & Zheng, 2009). Las espinas dendríticas fueron descritas por primera vez por el neuroanatomista Santiago Ramón y Cajal en 1888, como una estructura espinosa. Hoy en día se sabe que las espinas dendríticas son pequeñas protuberancias que surgen de las dendritas y representan la mayor proporción de área postsináptica de las sinapsis excitatorias (80-90%) del SNC de los vertebrados, específicamente de los mamíferos (Flores et al., 2005; Gu & Zheng, 2009; Holtmaat & Svoboda, 2009; Jaworski et al., 2009; Zhang et al., 2010). Por lo general, se recibe una sola sinapsis glutamatergica en cada espina, no obstante pueden recibir múltiples entradas neuromoduladoras que pueden ser excitatorias (70%) o inhibitorias (30%) (Bosch & Hayashi, 2012; Glausier & Lewis, 2013).

Las modificaciones de las espinas dendríticas en neuronas piramidales de la corteza en cuestión de densidad, motilidad, morfología y las alteraciones sinápticas se han observado en respuesta al tipo de neurona, al desarrollo, al envejecimiento, al estado hormonal, aprendizaje y enfermedades neurodegenerativas ocasionando cambios funcionales del cerebro, contribuyendo a la patología de diversos trastornos como la esquizofrenia (Amateau & McCarthy, 2002; Flores et al., 2005; Glausier & Lewis, 2013; Holtmaat & Svoboda, 2009; Jaworski et al., 2009; Zhang et al., 2010).

Las anomalías en las espinas dendríticas pueden ocasionar disfunciones en las sinapsis y conectividades defectuosas en el cerebro. Incluso las variaciones más sutiles de los circuitos neuronales pueden inducir deterioros cognitivos, motores y de aprendizaje y memoria persistentes a lo largo de la vida. Informes con estudios post-mortem y con animales transgénicos han confirmado el vínculo de las aberraciones de estructura o pérdida de densidad de espinas dendríticas y plasticidad sináptica con las alteraciones

en determinadas regiones cerebrales cruciales para la esquizofrenia (Chidambaram et al., 2019; Marín, 2016).

Dada la naturaleza plástica y móvil de las espinas dendríticas, estructuralmente son muy diversas, tienen una longitud característica $< 3 \mu\text{m}$ y un volumen de 0.015 a $0.077 \mu\text{m}^3$ en un cerebro humano maduro. Su clasificación es primordialmente cualitativa (según la forma y tamaño relativo de la cabeza y cuello), de manera se describen tres categorías primarias: espinas delgadas, espinas gruesas o rechonchas, espinas hongo, aunque también existen las espinas bifurcadas y espinas sin clasificación y, la densidad de cada clase es variable (Alvarez & Sabatini, 2007; Chidambaram et al., 2019; Holtmaat & Svoboda, 2009; Zhang et al., 2010).

Las espinas delgadas son protuberancias con cabezas cortas, pequeñas y poco definidas y cuellos estrechos, son similares a filopodias pero más estables. Las espinas gruesas o rechonchas son cortas, carecen de una cabeza y cuello bien definido y no son totalmente funcionales. Las espinas en forma de hongo tienen las típicas cabezas bulbosas y cuellos finos y cortos, siendo las más estables, maduras y funcionales de todas. Las espinas bifurcadas son aquellas con doble cabeza unidas a un cuello estrecho, incluso pueden formarse varias (Alvarez & Sabatini, 2007; Chidambaram et al., 2019; Tendilla-Beltrán, Vázquez-Roque, et al., 2019; Zhang et al., 2010).

La génesis de una espina dendrítica inicia por filopodios, que son prolongaciones largas y delgadas que miden entre $3-40 \mu\text{m}$, ricas en actina, con vida media de horas, muy móviles que se extienden o retraen para establecer conexiones sinápticas. Después estos filamentos se modifican morfológicamente para convertirse protoespinas con sinapsis funcionales; que al sufrir alteraciones morfológicas, se transforman en espinas funcionales, maduras y con cuerpo definido (espinas delgadas u hongo). Aunque solo un pequeño porcentaje (0.2%) de filopodios logran madurar en espinas ya que la gran mayoría ($\approx 80\%$) desaparecen 48 h después. Tras varios estudios en roedores, se llegó al consenso de que la mayoría de espinas estables perduran y se estabilizan a medida que el individuo madura ya que con el tiempo, no hay un cambio neto en volumen o diámetro de las espinas y la mayoría perduran por largos periodos de tiempo a pesar de sus cambios progresivos, alcanzando el nivel máximo de densidad de las espinas

después de una poda significativa en la adolescencia (Alvarez & Sabatini, 2007; Chidambaram et al., 2019; Zhang et al., 2010).

La plasticidad se relaciona, también, con la concentración de actina, que es el principal elemento del citoesqueleto de las espinas dendríticas, presente como un paquete soluble de G-actina monomérica despolimerizada y filamentos polimerizados de F-actina (en un fenómeno mediado por la actividad del Ca^{2+}); esencial como marco estructural del citoesqueleto, al conferir la forma, densidad de las espinas y el control del paso de proteínas y vesículas. A la polimerización o despolarización de esta molécula se le atribuyen los cambios en la motilidad, crecimiento y variación morfológica de las espinas dendríticas en la maduración (Bosch & Hayashi, 2012; Chidambaram et al., 2019; Jaworski et al., 2009). Además de la actina, en la cabeza de la espinas dendríticas maduras se encuentra la PSD, una matriz proteica densa conformada por receptores AMPA, NMDA, receptores metabotrópicos, componentes de andamiaje, proteínas de señalización, moléculas de transducción de señales y adhesión, y elementos del citoesqueleto, que intervienen en la recepción eficaz postsináptica y plasticidad (Bosch & Hayashi, 2012; Gu & Zheng, 2009; Jaworski et al., 2009).

1.4.1 Rol del glutamato y la plasticidad neuronal en la esquizofrenia

Evidencia farmacológica y fisiológica clínica e imágenes cerebrales, sugieren que la actividad tanto hiperglutamatérgica como hipoglutamatérgica podrían explicar el déficit cognitivo, así como la psicosis, fundamentado por la neurotoxicidad inducida por el glutamato y su interacción con la dopamina. Existe una teoría la cual señala que la disfunción de la transmisión del glutamato se relaciona con alteraciones de las interneuronas GABAérgicas positivas a parvalbúmina en la corteza cerebral e hipocampo, las cuales modulan la actividad de las neuronas piramidales y son la base para una adecuada función cognitiva, este desequilibrio es clave para las anomalías de éstas neuronas y conducir la sintomatología cognitiva y negativa (Lieberman et al., 2008; M. Owen et al., 2016).

La evidencia del potencial del glutamato en la fisiopatología de la enfermedad se describió por la actividad de antagonistas de receptores NMDA (fenciclidina o ketamina), que inducen síntomas psicóticos; por lo que se postula la hipótesis del glutamato, que

propone que la hipofunción del receptor NMDA en pacientes con esquizofrenia compromete la función cortical. La señalización del glutamato sobre este receptor no solo desempeña un papel crítico en los procesos de plasticidad neuronal, también está involucrada en procesos cognitivos como el aprendizaje y memoria y en la estimulación en crecimiento de neuritas (Gautam et al., 2008; Janicak et al., 2014; Lieberman et al., 2008; Sacchetti et al., 2014).

Estudios post-mortem de pacientes han mostrado anomalías glutamatérgicas que incluyen reducción en la densidad de receptores NMDA en la CPF e hipocampo, así como reducciones del número de neuronas glutamatérgicas, arborización dendrítica y de espinas dendríticas en la esquizofrenia. Ante inconsistencias y limitaciones de los estudios anteriores, algunos más recientes indican que más bien, es el exceso de glutamato es un factor de exacerbación de la enfermedad (Janicak et al., 2014; Kahn et al., 2015).

La interacción glutamato-dopamina es tal que pueden modular su actividad entre sí, dado que el efecto del glutamato sobre la liberación dopaminérgica como una función dual, excitadora e inhibidora, conduciendo a síntomas de esquizofrenia (Graff-Guerrero et al., 2001; Pino et al., 2014; Sacchetti et al., 2014). Estudios de tomografía por emisión de positrones en humanos indican que los antagonistas de NMDA aumentan la liberación dopaminérgica en el cuerpo estriado, mientras que el suministro crónico de estos fármacos disminuyen la liberación de la dopamina (Gautam et al., 2008).

1.5 Función del lóbulo temporal en el procesamiento sensorial (auditivo) y su interacción con el sistema límbico

Kolb y Wishaw (2009) definen a la audición como “la capacidad de construir representaciones perceptivas a partir de ondas de presión en el aire”, que consta de una serie de pasos dentro del sistema auditivo para la transducción, es decir, transformar las ondas sonoras o vibraciones del zona en señales eléctricas a las partes superiores del cerebro por medio del nervio auditivo que se interpreta como sonidos. El oído humano se divide en tres regiones anatómicas: oído interno, oído medio y oído externo y su función es transformar la vibración física en un impulso nervioso.

El oído externo se forma por el pabellón auricular y conducto auditivo externo. Los pabellones auriculares captan las ondas sonoras para dirigirlas al cráneo por medio del conducto auditivo externo que termina en el tímpano (Kolb & Whishaw, 2009; NIMH, 2015; Sundar et al., 2021). El tímpano y los huesecillos conforman el oído medio, encargado de transformar las ondas sonoras en energía mecánica. Cuando las ondas sonoras impactan en el tímpano y éste entra en vibración, a su vez hace vibrar a tres diminutos huesos (huesecillos) anclados: martillo, yunque y estribo, los cuales traspasan las vibraciones uno al otro, y en el camino el estímulo se amplifica hasta llegar el oído interno (Kolb & Whishaw, 2009; NIMH, 2015).

El oído interno simula a un laberinto óseo compuesto por canales sinuosos y consta de la cóclea y el vestíbulo, encargados de la audición y equilibrio respectivamente. Mediante la ventana oval, el estribo se comunica con la cóclea; estructura enrollada en forma de espiral que contiene a los receptores sensoriales auditivos (células ciliadas), encargados de detectar y distinguir los tonos, amplitudes y frecuencias. Por ello, la cóclea se cataloga como el órgano auditivo externo al ser la estructura clave al transducir los sonidos en potenciales de acción (Kandel et al., 2013; Kolb & Whishaw, 2009; NIMH, 2015; Sundar et al., 2021).

Las vibraciones procedentes de los huesecillos, desencadenan movimientos ondulatorios de los líquidos cocleares, provocando que la membrana basilar oscile y así las células ciliadas faciliten la descarga de potenciales de acción (Kolb & Whishaw, 2009; NIMH, 2015). Las células ciliadas internas y externas se sitúan en una estructura neuroreceptiva llamada órgano de Corti y convierten la energía sensorial en actividad neural y funcionan también, como amplificadores mecánicos. Cuando las células ciliadas internas se inclinan de arriba por efecto de las olas, sus estereocilios comienzan la transducción mecano-eléctrica del movimiento o vibraciones en mensajes nerviosos para interpretarse en el SNC (Kandel et al., 2013; Kolb & Whishaw, 2009).

El desplazamiento de los estereocilios, aumentan la permeabilidad de la membrana ocasionando la apertura de los canales iónicos de K^+ activados mecánicamente en la parte superior de éstos, permitiendo el paso del K^+ al interior de la célula generando una despolarización de la membrana. La despolarización provoca la entrada de iones Ca^{2+}

extracelulares en la zona basal de la célula, favoreciendo la liberación de vesículas de glutamato, el cual hará sinapsis con las neuronas sensitivas de primer orden (Kandel et al., 2013; Kolb & Whishaw, 2009).

Los axones que forman sinapsis con las células ciliadas internas son de neuronas sensoriales primarias que constituyen el ganglio espiral, y son capaces de recibir y transmitir los impulsos eléctricos, iniciando así la vía central auditiva para dar lugar a la percepción auditiva. Estas neuronas son activadas por el glutamato mediante receptores AMPA (en las células vestibulares) y NMDA (en las células auditivas) generando un potencial postsináptico excitatorio que viaja y se propaga a través de otras prolongaciones axónicas; sus fibras forman el nervio coclear del nervio auditivo (par craneal VIII), para transportar la información a la corteza auditiva primaria (Au1) de manera aferente (Hernández-Zamora & Poblano, 2014; Kandel et al., 2013).

Las fibras del nervio auditivo se bifurcan e inervan de manera ascendente (vía aferente) al tronco encefálico. Primero al bulbo raquídeo, específicamente los núcleos cocleares, dorsal o ventral; estos núcleos se proyectan en vías paralelas al colículo inferior. Si hay conexión sináptica con el núcleo dorsal siguen su trayecto directo por lemnisco lateral. Ahora bien, las fibras nerviosas que parten del núcleo ventral (la mayoría) se decusan hacia el complejo olivar superior y el lemnisco lateral. Las neuronas del lemnisco lateral del tallo cerebral hacen sinapsis con los núcleos del colículo inferior del mesencéfalo. De aquí, surgen dos vías distintas que inervan hacia los núcleos geniculados medial (o ventral) y dorsal en el tálamo; las neuronas de la región medial finalmente dirigen los impulsos nerviosos hacia la Au1, a su vez, la zona dorsal procede a regiones auditivas secundarias. Por su parte, las proyecciones de la Au1 llegan a regiones de la neocorteza, en particular a la CPF para procesar y modular la información auditiva (Haines & Mihailoff, 2018; Hernández-Zamora & Poblano, 2014; Kandel et al., 2013; Kolb & Whishaw, 2009).

1.6 Lóbulo temporal y la esquizofrenia

Las neuronas de la neocorteza, región más cercana a la superficie cerebral, está dispuestas en capas horizontales, aumentando la eficacia comunicativa de la corteza cerebral donde cada capa tiene diferentes entradas y salidas de información. La mayor parte de la neocorteza se forma por seis capas numeradas del I-VI desde la más externa

hacia la más interna con diferencias en la forma, tamaño y conexiones celulares (Kandel et al., 2013; Kolb & Whishaw, 2009).

La capa I o capa molecular, es la más superficial y está constituida por dendritas de células ubicadas en capas más profundas y por axones que pasan por aquí para tener conexiones con otras áreas de la corteza. La capa II o granular externa se compone de pequeñas neuronas estrelladas, esféricas y piramidales. La capa III o capa piramidal externa se forma, primordialmente, por neuronas piramidales (cuerpos celulares en forma de pirámide que constituyen la mayor población de células corticales, cerca del 70-85%) que suelen ser más grandes que las de capa II y cuyos axones se proyectan a otras áreas corticales mediando la comunicación intracortical. La capa IV o capa granular interna contiene gran número de pequeñas neuronas esféricas y es el principal receptor de los axones de los sistemas sensoriales. La capa V o capa piramidal interna se integra de neuronas piramidales más grandes que las de capa III; estas células reciben axones de las células de la capa III y dan lugar a las principales vías de salida de la corteza, inervando a otras áreas subcorticales del SNC. La capa VI o capa multiforme se denomina así porque sus neuronas son bastante heterogéneas y grandes, además forma el límite profundo de la corteza (Kandel et al., 2013; Kolb & Whishaw, 2009).

Como se mencionó anteriormente, la corteza temporal tiene una función primordial en la percepción auditiva, no obstante ésta también interactúa con otras regiones corticolímbicas para el procesamiento de la realidad y su respectiva respuesta conductual. La región temporal medial (corteza límbica) comprende a la amígdala hipocampo corteza circundante (subículo, y corteza perirrinal) y la circunvolución fusiforme, cuyas conexiones glutamatérgicas se extienden por todo el cerebro (Kolb & Whishaw, 2009). Las líneas de investigación que se dedican a relacionar las alteraciones del lóbulo temporal con la esquizofrenia; han determinado que es una región primaria asociada a la enfermedad representando una característica neuropatológica sutil (Hemby et al., 2002) evidencia describe que áreas del lóbulo temporal presentan anomalías macroscópicas, funcionales y estructurales como aberraciones en la citoarquitectura y volumétricas que parecen dañar específicamente al lóbulo temporal

medial, así como pérdida de materia gris por encogimiento y pérdida de neuronas (Chidambaram et al., 2019; Damadzic et al., 2001; Harrison, 1995).

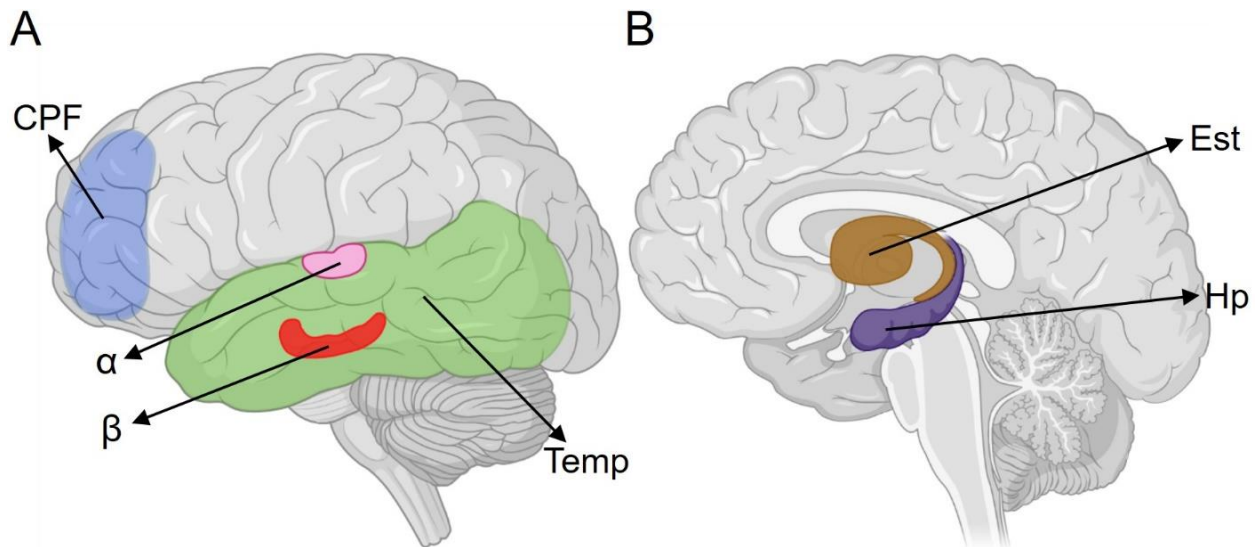


Figura 2. Estructuras cerebrales consistentemente implicadas en la esquizofrenia. A) Representación de la vista lateral del cerebro con regiones relevantes resaltadas: CPF → corteza prefrontal, Temp → lóbulo temporal, α → corteza auditiva primaria, β → corteza entorrinal. **B)** Representación de un corte sagital del cerebro de las regiones cerebrales: Hp → Hipocampo, Est → cuerpo estriado.

En la esquizofrenia, además del aumento del tamaño ventricular en cerebros post-mortem, en estudios clínicos que comparan pacientes diagnosticados con la enfermedad contra un grupo control, se han reportado cambios como la reducción volumétrica bilateral en algunas áreas límbicas, concretamente en la circunvolución temporal superior, en la circunvolución parahipocampal, en el hipocampo y en la amígdala. Además existe atrofia neuronal en el lóbulo temporal izquierdo y derecho, aparente neurodegeneración, gliosis, y alteraciones en la actividad metabólica (Altshuler et al., 2000; Arnold et al., 1991; Damadzic et al., 2001; Harrison, 1995; Kerwin & Murray, 1992). Las anomalías de los circuitos cortico-hipocampales pueden ser, en parte, responsables de los déficits de la memoria verbal, de trabajo, atención y de razonamiento (Weinberger et al., 1992).

1.6.1 Corteza auditiva primaria

En los seres humanos, la corteza auditiva se ubica dentro de la cisura de Silvio, específicamente la Au1 está localizada en el giro temporal superior (STG) donde se

forma la circunvolución de Heschl (primera circunvolución transversal, que corresponde al área 41 de Brodmann; Fig. 2A) (Dorph-Petersen et al., 2009; Kandel et al., 2013; Moyer et al., 2012; Sweet et al., 2004). Por otro lado, la corteza auditiva de asociación o corteza auditiva secundaria (área 42 de Brodmann) se sitúa posterolateralmente a la Au1 en el STG (Parker & Sweet, 2018).

Como se mencionó, la corteza auditiva se clasifica en primaria o secundaria dependiendo las proyecciones talámicas que reciba y sus propiedades electrofisiológicas. A la Au1 también se le denomina “core”, y recibe proyecciones directas de la zona ventral del cuerpo geniculado medial y la conforman neuronas que responden con latencias cortas ante los estímulos sonoros. Las cortezas secundarias, conocidas como “belt”, reciben proyecciones de la parte dorsal y medial del cuerpo geniculado medial y sus neuronas tienen latencias más largas (Jara & Délano, 2014).

El enfoque clásico de la funcionalidad de la corteza auditiva, propone que la Au1 únicamente recibe información auditiva mientras que las cortezas secundarias reúnen información de otros sistemas sensoriales. No obstante, la Au1 tiene varias funciones, se encarga de mapear parámetros como la frecuencia y su modulación, la latencia de la respuesta neuronal, diferenciar tonos, su duración e intensidad, el volumen y su modulación. Las áreas auditivas de los animales en edad joven son muy plásticas; en los mamíferos el desarrollo de la Au1 depende de la experiencia y ambiente al que esté sometido (Jara & Délano, 2014; Javitt & Sweet, 2015; Kandel et al., 2013).

1.6.1.1 Corteza auditiva primaria en la esquizofrenia

La percepción auditiva es uno de los sistemas sensoriales más importantes en los humanos (Kandel et al., 2013). Por consiguiente, el déficit funcional auditivo tiene consecuencias en la interacción social del paciente con esquizofrenia al dañarse la capacidad de prosodia en la comunicación verbal (Javitt & Sweet, 2015; Shelton et al., 2015).

En la esquizofrenia, desde el primer episodio psicótico, se presentan anomalías y deficiencias no solo en el procesamiento de información a nivel cognitivo o funciones de orden superior, también a nivel perceptivo y sensorial como el deterioro auditivo. Los

defectos en el procesamiento auditivo se exponen como la poca capacidad de distinguir entre tonos, dificultad en la detección de prosodia, deficiencias en el procesamiento fonético y el fracaso en la lectura fluida, generación anormal de potenciales auditivos, interrupción de la sincronización neural, producción de alucinaciones acústicas y dislexia fonológica; empeorando los síntomas negativos y cognitivos y deterioro psicosocial (Dorph-Petersen et al., 2009; Javitt & Sweet, 2015; McKinney et al., 2019a; Moyer et al., 2012; Parker & Sweet, 2018; Romero-Pimentel et al., 2014; Shelton et al., 2015).

Las alucinaciones auditivas son el síntoma psicótico más común de la esquizofrenia, con una prevalencia aproximada del 65% y se definen como la percepción subjetiva de sonidos que en realidad no están presentes. Pueden ser sonidos o extrapolarse a apreciar pasajes verbales completos que parecen originarse de una fuente externa causando angustia al paciente (Kolb & Whishaw, 2009; Mørch-Johnsen et al., 2017). Por consiguiente, estos déficits sensoriales propician una disfunción sociocognitiva que no son dianas de las intervenciones farmacológicas (Parker & Sweet, 2018). Dierks *et al.*, en 1999, realizaron un experimento en pacientes con esquizofrenia paranoide en el que mostraron como resultados que las alucinaciones auditivas activan a la Au1, área de Broca, zona del habla en la corteza temporal y ciertas áreas límbicas; sugiriendo que la activación exacerbada de la corteza auditiva potencializa la percepción de que las voces son de origen externo (Kompus et al., 2013).

1.6.1.2. Información clínica y post-mortem

Las anomalías funcionales, estructurales y fisiológicas en pacientes con esquizofrenia dirigen a la hipótesis del deterioro en la corteza auditiva (Dorph-Petersen et al., 2009; MacDonald et al., 2019). Especialmente son importantes las disfuncionalidades de las neuronas de la capa III de la Au1, porque inervan a neuronas de capas inferiores en la misma región y con neuronas de la capa III de la corteza auditiva secundaria (Parker & Sweet, 2018).

Como se mencionó anteriormente, la pérdida de materia gris cortical de las regiones frontal y temporal, en particular del STG, es un hallazgo consistente de la esquizofrenia gracias a estudios post-mortem y de imagen por resonancia magnética. Dicha alteración se presenta alrededor del primer episodio psicótico, y se atribuye a reducciones en el

volumen somal de neuronas piramidales y en las densidades de botones axónicos y espinas dendríticas, lo cual podría atribuirse a menor número de neuronas piramidales de capa III (Dorph-Petersen et al., 2009; Javitt & Sweet, 2015; Moyer et al., 2012; Parker & Sweet, 2018; Sweet et al., 2003, 2004).

Sweet *et al.*, en 2003, 2007 y 2008, validaron con estudios post-mortem los cambios en la plasticidad neuronal de la Au1 en la esquizofrenia, especialmente en la capa III, en donde se encontró un volumen medio reducido de neuronas piramidales, alteraciones de la señalización sináptica, reducción de la densidad de espinas dendríticas, al igual que una disminución de la densidad de terminales axónicas. Además estudios volumétricos del STG demostraron su volumen reducido en pacientes con esquizofrenia en comparación al grupo control (Kompus et al., 2013; S. Li et al., 2018).

1.6.2 Corteza entorrinal

La corteza entorrinal (Ent) se localiza en la superficie del lóbulo temporal medial, adyacente a la amígdala (Fig. 2A) (Arnold et al., 1991; Kandel et al., 2013). El área 28 de Broadmann corresponde a esta corteza, uno de varios elementos que proveen la ruta de la entrada neocortical a la formación del hipocampo con proyecciones hacia la región medial del tálamo y la CPF (Akil & Lewis, 1994; Damadzic et al., 2001; Kolb & Whishaw, 2009).

La Ent se organiza en múltiples capas que forma la parte rostral de la circunvolución parahipocampal (Arnold et al., 1991). La capa I caracterizada por carecer de células; la capa II formada por neuronas piramidales proyectadas a la circunvolución dentada; la capa III tiene distribución disgregada y en parches de neuronas piramidales de diversos tamaños proyectadas hacia el subículo; la capa II y III convergen con proyecciones de otras cortezas de orden superior y sensoriales dando lugar a la vía perforante, elemental para el procesamiento de la formación en el hipocampo; la capa IV es acelular y recibe una salida del hipocampo y capas más profundas, la V se forma de células piramidales grandes y se divide en sublamina y la capa VI incluye neuronas polimórficas y es bilaminar (Akil & Lewis, 1994; Arnold, 1997; Arnold et al., 1991; Falkai et al., 2000; Jakob & Beckmann, 1986).

El hipocampo interactúa mediante proyecciones recíprocas con la Ent para procesar información sensorial y espacial, regulado por interacciones a nivel cortical-hipocampal-subcortical (Dolorfo & Amaral, 1998; Hemby et al., 2002; Kandel et al., 2013). Debido a sus patrones de conectividad en los sistemas neurales junto con estudios electrofisiológicos y conductuales, se advierte que está relacionada con el aprendizaje, memoria y otras funciones cognitivas (Akil & Lewis, 1994).

1.6.2.1 Corteza entorrinal en la esquizofrenia

Dada la extensión de sus proyecciones, la Ent es la principal distribuidora de la información de la neocorteza para llegar al hipocampo y viceversa; su mal funcionamiento, lesiones, defectos o cambios podrían afectar la armonía y procesamiento entre hipocampo-corteza originando con secuelas neuropsicológicas importantes (Arnold et al., 1991; Hemby et al., 2002; Kolb & Whishaw, 2009). Las alteraciones de la Ent, se presentan como densidad reducida de neuronas piramidales, disposición irregular de neuronas, citoarquitectura aberrante y menor tamaño de las neuronas de la capa II, descenso de células en capas corticales, gliosis esporádica, así como menor expresión de la proteína asociada a microtúbulo 2 (MAP2); aberraciones asociadas a la esquizofrenia (Arnold et al., 1997; Fatemi & Folsom, 2009; Rehn & Rees, 2005).

Las características de la citoarquitectura cerebral comprenden la densidad neuronal, número y tamaño de las neuronas, ubicación laminar de las neuronas y distribución celular. Estas perturbaciones no solo inciden en la zona entorrinal, también influyen en la desorganización neuronal del hipocampo, cíngulo y neocorteza. Ante ello, el lóbulo temporal y específicamente, la Ent ha sido foco de investigación sobre aspectos neuropsicológicos y del desarrollo neurológico del trastorno a nivel clínico y postmortem (Arnold et al., 1997; Falkai et al., 2000).

1.6.2.1 Información clínica y postmortem

En 1986, Jakob y Beckam informaron anomalías citoarquitectónicas en la circunvolución parahipocampal y su relación con el trastorno, por medio de estudios anatómicos cualitativos de pacientes con esquizofrenia. Ellos hallaron que la Ent estaba

poco desarrollada de las capas superficiales, con densidad neuronal reducida y desorganización cortical de las células nerviosas (Falkai et al., 2000; Harrison, 1995), confirmándose con estudios posteriores por los mismos investigadores describiendo cambios en la disposición laminar de las neuronas (Krimmer et al., 1997). Dichos cambios se entienden como irregularidades del desarrollo en esta región (Falkai et al., 1988). En 1991, Arnold *et al.*, describieron otras anomalías en la Ent como atrofia o exigüidad neuronal de las capas II y III, alteraciones en la comunicación neuronal; presentadas en la parte rostral de la corteza, incidiendo en la hipótesis de la esquizofrenia como un trastorno del desarrollo cerebral (Akil & Lewis, 1994; Arnold et al., 1997; Damadzic et al., 2001).

A pesar de la información trascendental que revelaron dichos estudios, una de las principales críticas es que son análisis cualitativos, por consiguiente tiene un sesgo entre observadores (Arnold et al., 1997). Ante ello, Falkai *et al.*, en 1988, por primera vez analizaron cuantitativamente la Ent de cerebros de pacientes con esquizofrenia en comparación con casos control; que resultó en una disminución del 27% del volumen de la región entorrinal en personas enfermas, reducción del número total de neuronas neuronales del 37%, ningún aumento de células gliales, además de tendencia hacia una mayor reducción de las neuronas de las capas más profundas en comparación con los controles (Arnold et al., 1991, 1997; Falkai et al., 1988).

Investigaciones post-mortem, datos clínicos, experimentales, de neuroimagen y neuropatológicos han determinado un rol de la Ent y el hipocampo en procesos de memoria, y la disfunción de estas estructuras podría manifestarse en déficits de memoria verbal y no verbal de pacientes con el trastorno (Arnold et al., 1991).

1.7 Antipsicóticos

La farmacoterapia ha sido la principal vía de tratamiento de la psicosis de la esquizofrenia desde la década de los 50's cuando se crearon los antipsicóticos de primera generación o típicos; gracias a que no solo fungían como tranquilizantes, también eran efectivos para la sintomatología positiva, y como resultado, mejorar la calidad de vida del paciente. Sin embargo, son poco efectivos en la remisión de los síntomas negativos y no

contrarrestan el déficit cognitivo (Cho et al., 2019; Kandel et al., 2013; Kolb & Whishaw, 2009; NIMH, 2015; Tendilla-Beltrán & Flores, 2020; Tollefson & Taylor, 2000).

Estudios de unión a receptores determinaron que el mecanismo farmacodinámico para la eficacia clínica de todos los antipsicóticos actualmente autorizados, se debe a que actúan sobre las vías dopaminérgicas del prosencéfalo, específicamente funcionan mediante el bloqueo del receptor D2 de la dopamina del neostriado; sin esta característica un fármaco no tendría las propiedades antipsicóticas deseadas (Gautam et al., 2008; Kandel et al., 2013; Kolb & Whishaw, 2009; Mauri et al., 2014; M. Owen et al., 2016).

Como consecuencia de la afinidad por los receptores D2, los antipsicóticos de primera generación provocan efectos secundarios, como la reducción inmediata de la actividad motora que desencadena trastornos del movimiento (como distonía, acatisia o parkinsonismo), rigidez, inquietud, hiperprolactinemia y su propiedad sedante contribuyen a una mala adherencia al tratamiento (Borelli & Solari, 2020; Kahn et al., 2015; Kandel et al., 2013; Kolb & Whishaw, 2009; M. Owen et al., 2016). Se estima que la falta del cumplimiento farmacológico ocurre en casi la mitad de los pacientes tratados (Citrome, 2011) y el 30% son resistentes a este tratamiento (Tollefson & Taylor, 2000).

Tras los efectos colaterales de la primera generación de antipsicóticos (como la clorpromazina y el haloperidol), el desarrollo y uso de antipsicóticos de una segunda generación o antipsicóticos atípicos comenzó en la década de los 60's con la finalidad de introducir medicación con mayor eficacia y menor producción de eventos adversos. Estos fármacos se fundamentan en el análisis y eficacia de la clozapina, al exponer menos efectos no deseados parkinsonianos y motores y con menor afinidad por los receptores D2; además de ser eficaz tanto para los síntomas positivos como negativos. Con base en esto, el diseño de antipsicóticos atípicos, se basó en tener mayor eficacia sobre la sintomatología negativa y menor riesgo de trastornos del movimiento, perfil de seguridad, moderada afinidad por los receptores D2 dopaminérgicos combinado con alta afinidad por los receptores de serotonina 5-HT_{2A} (Barbosa & Bernardo, 2015; Duggan et al., 2005; Kandel et al., 2013; Lieberman et al., 2005, 2008; NIMH, 2015; Mauri et al., 2014; Pilla et al., 2013; Tendilla-Beltrán & Flores, 2020; Tollefson & Taylor, 2000).

El sistema serotoninérgico se implica en la esquizofrenia sustentado por el efecto farmacológico que ejercen los antipsicóticos atípicos sobre los receptores 5-HT_{2A}. El antagonismo de los receptores serotonina de los antipsicóticos atípicos logran un efecto clínico más eficaz y con tasas más bajas de síntomas extrapiramidales. El bloqueo de los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} son aquellos que se creen que contribuyen a su acción antipsicótica, en especial a la mejoría de los síntomas negativos (Gautam et al., 2008; Mauri et al., 2014).

Este grupo de antipsicóticos producen pocos efectos extrapiramidales en dosis terapéuticas; no obstante el tratamiento crónico con estas sustancias genera en los pacientes aumento de peso y alteraciones en el metabolismo de glucosa y lípidos que conlleva a una desregulación cardiometabólica (Citrome & Volavka, 2002; Lieberman et al., 2005; M. Owen et al., 2016; Sacchetti et al., 2014). Esto se puede deber a su farmacodinamia inespecífica, puesto que también poseen afinidad por sitios de unión histaminérgicos, muscarínicos y adrenérgicos, aunado a su actividad dopaminérgica y serotonérgica (Duggan et al., 2005; Tendilla-Beltrán & Flores, 2020). En general, no muestran mayor eficacia en la recuperación funcional de los déficits cognitivos ni otras anomalías del comportamiento (Insel, 2010; Marín, 2016).

La clasificación de los antipsicóticos atípicos se relaciona a las propiedades farmacodinámicas. Los que tienen alta selectividad por receptores de 5-HT_{2A}, D₂ y α ₁-adrenoceptores, se denominan antagonistas de la serotonina-dopamina (risperidona, iloperidona) y aquellos con afinidad por los receptores 5-HT_{2A}, D₂ y de otros sistemas (colinérgicos, histaminérgicos, adrenérgicos y otros) se denominan antipsicóticos dirigido a receptores de acción múltiple (MARTA) (Mauri et al., 2014; Pilla et al., 2013).

1.7.1 Olanzapina

La olanzapina (OLZ) es el antipsicótico atípico con mayor aumento en la tasa de prescripción como tratamiento de la esquizofrenia, episodios maníacos agudos y trastorno bipolar para pacientes mayores de 13 años; y es farmacológicamente parecida a la clozapina (Duggal et al., 2004; A. Li et al., 2018; Mauri et al., 2014; National Center for Biotechnology Information [NCBI], 2021).

Es un derivado de la tienobenzodiazepina, por ello su estructura química comprende un anillo de benceno unido a cualquier isómero de la diazepina (heterociclo insaturado de siete miembros con dos átomos de nitrógeno reemplazando al carbono en la posición 1 y 4). En la célula se encuentra primordialmente en la membrana (NCBI, 2021).

Se destaca por ser uno de los antipsicóticos de segunda generación con mayor eficacia en el tratamiento agudo y de mantenimiento por su reducción de la psicopatología, respuestas favorables a síntomas negativos y déficit cognitivo, mayor adherencia al tratamiento y menor tasa de hospitalizaciones por alguna exacerbación psicótica; desarrollando una mejor calidad de vida y bienestar social (Barbosa & Bernardo, 2015; A. Li et al., 2018; Lieberman et al., 2005; Montes De Oca & Saviñón Tirado, 2005; Tollefson et al., 1997). Sin embargo, no está aprobada como tratamiento para pacientes con psicosis relacionada a demencia (A. Li et al., 2018).

1.7.1.1 Farmacocinética

La OLZ se administra por vía oral e intramuscular para el tratamiento crónico de la enfermedad (NCBI, 2021); la vía intramuscular se indica para pacientes agitados. Tiene un perfil farmacocinético lineal de hasta 20 mg y, después de la administración diaria, alcanza el estado de equilibrio en aproximadamente una semana y la ingesta de alimentos no afecta la absorción oral (Callaghan et al., 1999; NCBI, 2021; Thomas & Saadabadi, 2020).

De acuerdo a la vía de administración es el tiempo de absorción. Por la vía intramuscular inyectable resulta con rápida absorción con concentraciones plasmáticas máximas de los 15-45 minutos. Por otro lado, la dosis oral alcanza concentraciones séricas máximas de 4-6 horas después de la ingesta (NCBI, 2021; Tollefson & Taylor, 2000). Se absorbe aproximadamente el 85% de la dosis y se caracteriza por alcanzar una concentración plasmática máxima (C_{max}) promedio de 11 ug/L (que oscila entre 10-54 ng/ml) después de la ingesta (Fulton & Goa, 1997; Mauri et al., 2014). Sin embargo, la C_{max} es proporcional a la dosis.

Tiene gran volumen de distribución ($V_d=10.3$ a 18.4 L/kg), lo cual indica que se distribuye ampliamente en los tejidos del cuerpo (Fulton & Goa, 1997) al cabo de 5-8 horas después

de ser suministrada. Asimismo, se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albumina (90%) y la glicoproteína ácida $\alpha 1$ (70%) (Callaghan et al., 1999; Thomas y Saadabadi, 2020).

Se metaboliza principalmente en el hígado y experimenta metabolismo de primer paso hepático en el que se desecha cerca del 40%, de manera que sólo el 40% de la dosis administrada llega a circulación sistémica. Su metabolismo es por glucuronidación directa (vía prominente) y el citocromo p450 (CYP), por las principales enzimas CYP1A2, flavina monooxigenasa 3 y en menor medida CYP2D6. De la fase 1 del metabolismo (50-60% de todo el metabolismo), los principales metabolitos circulantes son la 4'-N-desmetil, 2-hidroximetil, 4'-N-óxido, y 10-N-glucurónidos, clínica y farmacológicamente inactivos *in vivo*, siendo este último el metabolito más abundante en heces y orina de voluntarios sanos. En la fase 2 del metabolismo se generan formas de conjugación directa de la OLZ (Callaghan et al., 1999; Fulton & Goa, 1997; NCBI, 2021; Thomas y Saadabadi, 2020).

Se excreta aproximadamente el 85% de los residuos, principalmente por la orina (alrededor del 52-57% de la dosis), seguida de las heces (cerca del 30%) (Callaghan et al., 1999; Mauri et al., 2014) de la dosis oral.

Presenta una vida media que oscila entre 21 a 54 horas con un promedio de 30 horas (Thomas y Saadabadi, 2020).

1.7.1.2 Farmacodinamia

Estudios *in vitro* han demostrado el perfil farmacológico de la OLZ tiene alta afinidad de unión a múltiples receptores neuronales, por ello se considera un MARTA. Es un antagonista monoaminérgico selectivo, al mostrar actividad inhibitoria sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, 2C, 3, 6; dopaminérgicos D₁-D₅; muscarínicos M₁-5; histaminérgicos H₁ y $\alpha 1$ -2 (Barbosa & Bernardo, 2015; Duggan et al., 2005; Fulton & Goa, 1997; NCBI, 2021; Tollefson et al., 1997). Este perfil de unión a múltiples dianas es semejante en cerebro de rata como de humano (Tollefson & Taylor, 2000).

Se propone que su actividad antipsicótica es el resultado de la combinación de antagonismo de los receptores D₂ y 5-HT_{2A} en la vía mesolímbica. Estudios *in vivo* determinan que la OLZ es dos veces más afín a los receptores 5-HT_{2A} que a los D₂.

Actúa sobre los receptores D2 de la vía mesolímbica con una cinética de disociación rápida ligando-receptor, conduciendo a la disminución de los síntomas positivos; respecto a su función sobre los receptores 5-HT2A en la corteza frontal como antagonista es similar pero potencializado, explicando su efectividad ante la sintomatología negativa (Boyle et al., 2014; NIMH, 2015; Thomas & Saadabadi, 2020).

Los estudios de Kapur *et al.*, (1998) por tomografía por emisión de positrones; determinaron que la OLZ, en dosis clínicas usuales (10-20 mg/día), se asocian a un bloqueo 60-80% de los receptores dopaminérgicos D2 y con una dosis más baja de 5 mg/día llega a ocupar cerca del 90% de los receptores 5-HT2A. Asimismo, Kapur *et al.*, en 1999, evaluó y comparó las diferencias en la ocupación de 5-HT2A y D2 por clozapina, risperidona y OLZ concluyendo que los tres fármacos son antagonistas completos de los receptores 5-HT2A, siendo la risperidona y OLZ similares en el perfil de unión a éstos.

1.7.1.3 Efectos adversos

La OLZ muestra mínima alteración en los niveles de prolactina y mejor efectividad en la sintomatología positiva, negativa y síntomas comorbidos de depresión (Callaghan et al., 1999; Kapur et al., 1998). Pese a ello, provoca síntomas extrapiramidales comunes de los antipsicóticos de segunda generación asociado al aumento de peso, mayor apetito, hiperglucemia e hiperlipidemia, así como mayor sedación, somnolencia, riesgo de padecer diabetes, intolerancia a glucosa, dislipidemia y estreñimiento (Boyle et al., 2014; Duggan et al., 2005; Jayaram et al., 2007; Lieberman et al., 2005; Osser et al., 1999). Además, eleva ocasionalmente los niveles de transaminasas hepáticas; sin embargo, parece ser transitorio y asintomático ya que no se ha notificado alguna evidencia clínica de hepatotoxicidad (Fulton & Goa, 1997).

1.8 Modelos animales para esquizofrenia

Los modelos animales son herramientas poderosas y esenciales para estudiar los mecanismos neurobiológicos y neuroquímicos de las etapas de desarrollo, regiones y circuitos cerebrales implicados en la esquizofrenia, de aspectos conductuales, así como el mecanismo de acción y focalización de los antipsicóticos. Por lo tanto, su finalidad es obtener evidencia que prueben teorías o hipótesis de los factores causales para

comprender el origen, conducta y progresión de la enfermedad, al igual que la eficacia de la medicación antipsicótica (Jones et al., 2011; M. Owen et al., 2016; Sonnenschein & Grace, 2020; Tendilla-Beltrán & Flores, 2020; Wilson & Terry, 2010; Winship et al., 2019).

A pesar de que los modelos actuales se limitan al estudio de ciertos signos o síntomas del trastorno debido a la incapacidad de reproducir y evaluar todos los rasgos de una condición intrínseca y exclusivamente humana que involucra percepción, pensamiento, emociones y cognición; los roedores son los ejemplares mejor validado y son los preferidos por la facilidad de modelar trastornos neurológicos humanos porque suponen principios semejantes al trastorno (Geyer & Moghaddam, 2002; Jones et al., 2011; Kolb & Whishaw, 2009; Lipska, 2002; Lipska et al., 1993; Marcotte et al., 2001; Sonnenschein & Grace, 2020), al replicar muchos de los fenotipos conductuales, neuroanatómicos y neurobiológicos, especialmente aquellas anomalías límbicas temporales, de la esquizofrenia (Lipska & Weinberger, 1993; Winship et al., 2019). Además de la fenomenología como el patrón temporal de la aparición de los síntomas lo hace proponerse como un modelo que imita la esquizofrenia (Sams-Dodd et al., 1997) y así, es posible determinar si se producen cambios en la morfología, neuroquímica o comportamiento cerebral paralelos a algunas modificaciones observadas durante el trastorno (Rehn & Rees, 2005).

1.8.1 Modelos de lesión

Los modelos de lesión que buscan alterar el neurodesarrollo, generalmente, involucran agentes excitotóxicos (exposición neonatal a fenciclidina crónica, así como la administración de agentes antimitóticos o neurotoxinas) que destruyen el tejido neuronal alterando los circuitos neuronales relacionado a un trastorno mental (Marcotte et al., 2001; Sonnenschein & Grace, 2020; Wilson & Terry, 2010).

Los beneficios de los modelos de desarrollo neurológico mediante una lesión hipocampal temprana es exponer el inicio pospuberal de los síntomas correspondientes a la información clínica de la esquizofrenia y aportar información de las modificaciones en los sistemas de neurotransmisores y circuitos neuronales. Este paradigma es coherente con

los datos que proponen que las anomalías límbicas del lóbulo temporal medial en la esquizofrenia (Lipska & Weinberger, 1993; Marcotte et al., 2001; Wilson & Terry, 2010).

Además, se ha demostrado que las lesiones neonatales que afectan al hipocampo o corteza frontal, tienen efectos en la capacidad de respuesta del sistema dopaminérgico cortical al aumentar las respuestas conductuales mediadas por neuronas dopaminérgicas en la adultez (Howes & Kapur, 2009; Selvaraj et al., 2014; Sonnenschein & Grace, 2020). La lesión excitotóxica del hipocampo ventral en la etapa neonatal produce diversos perfiles de comportamiento, que sugieren la desregulación del sistema dopaminérgico (Lipska et al., 2002; Marcotte et al., 2001).

1.8.1.1 Lesión neonatal del hipocampo ventral

Bajo la premisa de la teoría del neurodesarrollo, de que la exposición a un evento o proceso dañino (patogénico o ambiental), lesiones o las condiciones genéticas anormales no involutivas que acontecen durante la etapa media del desarrollo fetal, conducen al trastorno mucho antes de exhibir los primeros síntomas; el modelo de lesión neonatal del hipocampo ventral (LNHV) ha demostrado irregularidades durante la maduración cerebral temprana que afectan la neurogenesis y el desarrollo de circuitos neuronales alterando la citoarquitectura de áreas del lóbulo temporal (Flores, Barbeau, et al., 1996; Lipska et al., 1993, 2002; Marcotte et al., 2001; Rehn & Rees, 2005; Tseng et al., 2009; Wilson & Terry, 2010).

La formación del hipocampo y el daño a su desarrollo, ha atraído interés experimental porque esta región se desarrolla considerablemente en los primeros años de vida, además se proyecta directamente CPF y modula su actividad, predominantemente las proyecciones directas de glutamato al estriado ventral (es decir, el NAcc). Por tanto, desempeña la regulación directa del sistema dopaminérgico mesolímbico y mesocortical, el cual se sospecha que está afectado en la esquizofrenia (Lipska et al., 1993, 2001; Lipska & Weinberger, 1993; Marcotte et al., 2001; Tseng et al., 2009).

El modelo introducido por Lipska y Weinberger en 1993, involucra lesiones excitotóxicas neonatales en el hipocampo ventral interrumpiendo el desarrollo y alterando la maduración neuronal, el área de lesión anatómicamente se muestra en la Fig. 3. Además

advierte que la interrupción del desarrollo cortical-límbico en periodo posnatal temprano resulta en anomalías relevantes que emergen con la maduración, para el estudio de la esquizofrenia (Geyer & Moghaddam, 2002; Jones et al., 2011; S. Li et al., 2018; Lipska et al., 1993, 2002; Sonnenschein & Grace, 2020).

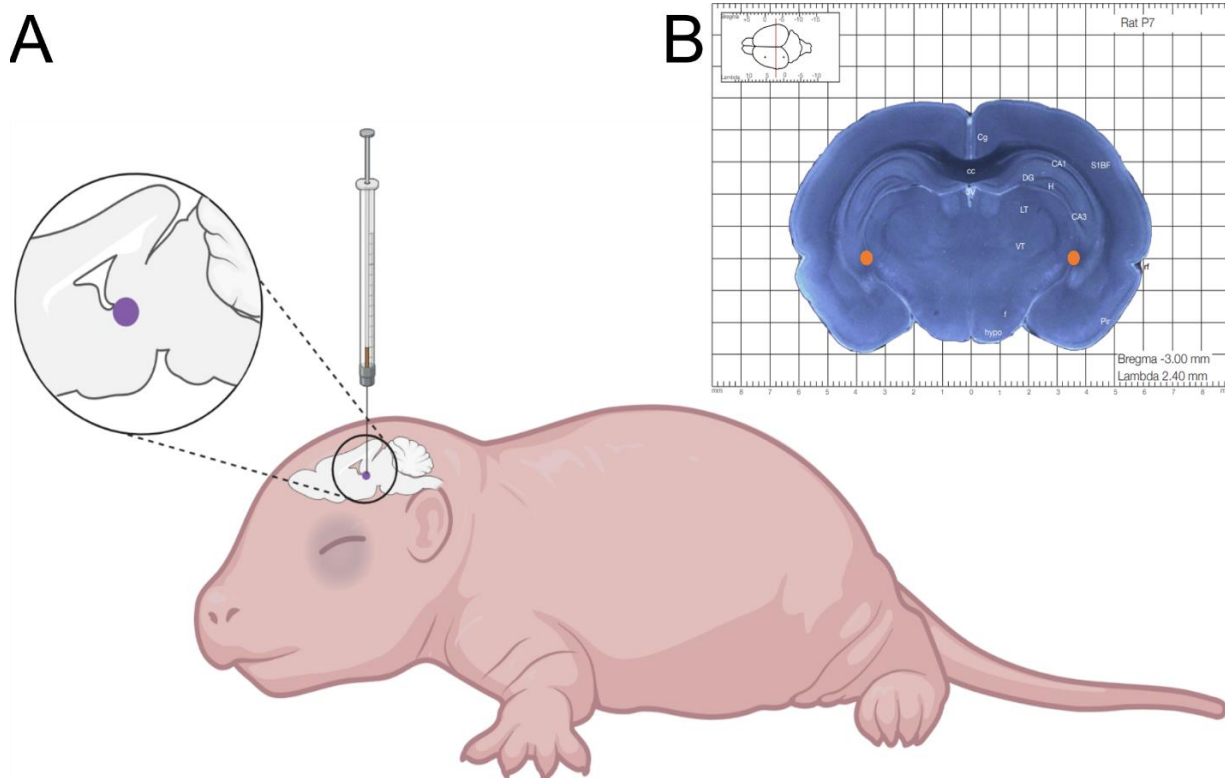


Figura 3. Representación gráfica del protocolo de la LNHV. A) En morado se muestra el área correspondiente al hipocampo ventral en la rata neonata (equivalente al hipocampo anterior en humanos), lugar en donde se administra el ácido iboténico. **B)** En naranja se muestra el área correspondiente al hipocampo ventral en un mapa del cerebro de rata neonata en día postnatal 7. Tomado de Khazipov *et al.*, (2014).

Este fue el primer modelo, que a diferencia de la lesión en ratas adultas, un daño temprano del hipocampo ventral en ratas desencadena conductas anormales, asociadas a los síntomas de la esquizofrenia, vinculados con alteraciones de la transmisión dopaminérgica mesolímbica y mesoestriatal después de un periodo prolongado de tiempo; en razón de que logró que las similitudes conductuales asociadas a la esquizofrenia aparezcan solo después de la pubertad (Flores, Barbeau, et al., 1996; Lipska et al., 1993; Lipska & Weinberger, 1993). Las alteraciones estructurales, funcionales, moleculares, fisiológicas, del comportamiento e interacción social que resultan de ésta lesión aparecen

desde la pubertad hasta la edad adulta, replicando la cronología de la sintomatología presentan pacientes con esquizofrenia (Fig. 4) (Jones et al., 2011; S. Li et al., 2018; Sonnenschein & Grace, 2020).

Inactivar el hipocampo ventral bilateralmente en ratas de 7 días posnatales (comparable al 2.^o-3.^{er} trimestre de gestación en los humanos), mediante la microinyección única de ácido iboténico (neurotóxico que induce muerte celular, evitando el daño a las fibras de paso), produce un síndrome con comportamientos anormales expresado del día 56 posnatal (edad adulta) en adelante, caracterizado por la disfunción corticalestriatal frontal (Flores, Wood, et al., 1996; Lipska et al., 1993; Lipska & Weinberger, 1993; Miyamoto & Nitta, 2014; Sandner et al., 2010; Wilson & Terry, 2010; Winship et al., 2019).

Además se han reportado alteraciones neurofisiológicas y anatómicas importantes, incluida la disminución de la arborización dendrítica, de la longitud dendrítica y de la densidad de espinas dendríticas de las neuronas piramidales de la CPF y del NAcc y alteraciones en la maduración de las interneuronas en la pubertad. Conjuntamente, los datos revelados destacan el valor del momento de la lesión en relación a la manifestación de los síntomas (Arnold, 1997; Flores et al., 2005; Kolb & Whishaw, 2009; Wilson & Terry, 2010).

Romero-Pimentel *et al.*, (2014), examinaron las anomalías del procesamiento auditivo en ratas con LNHV; debido a que estudios anteriores proponen que dicha lesión puede interrumpir el desarrollo y función de los circuitos implicados en el procesamiento auditivo. Mediante la caracterización de N40-AEP (forma de onda negativa (N) a los 40 ms después de un potencial auditivo provocado) y análisis histológico de la corteza cerebral temporal, que resultó en una reducción significativa tanto en la amplitud del componente N40-AEP como en la densidad de neuronas en la corteza temporal de los roedores lesionados. Con ello, caracterizan y enfatizan los déficits del procesamiento auditivo en el contexto de N40-AEP de ratas con LNHV; asimismo que la LNHV podría interrumpir el desarrollo y función de los circuitos involucrados en el procesamiento auditivo.

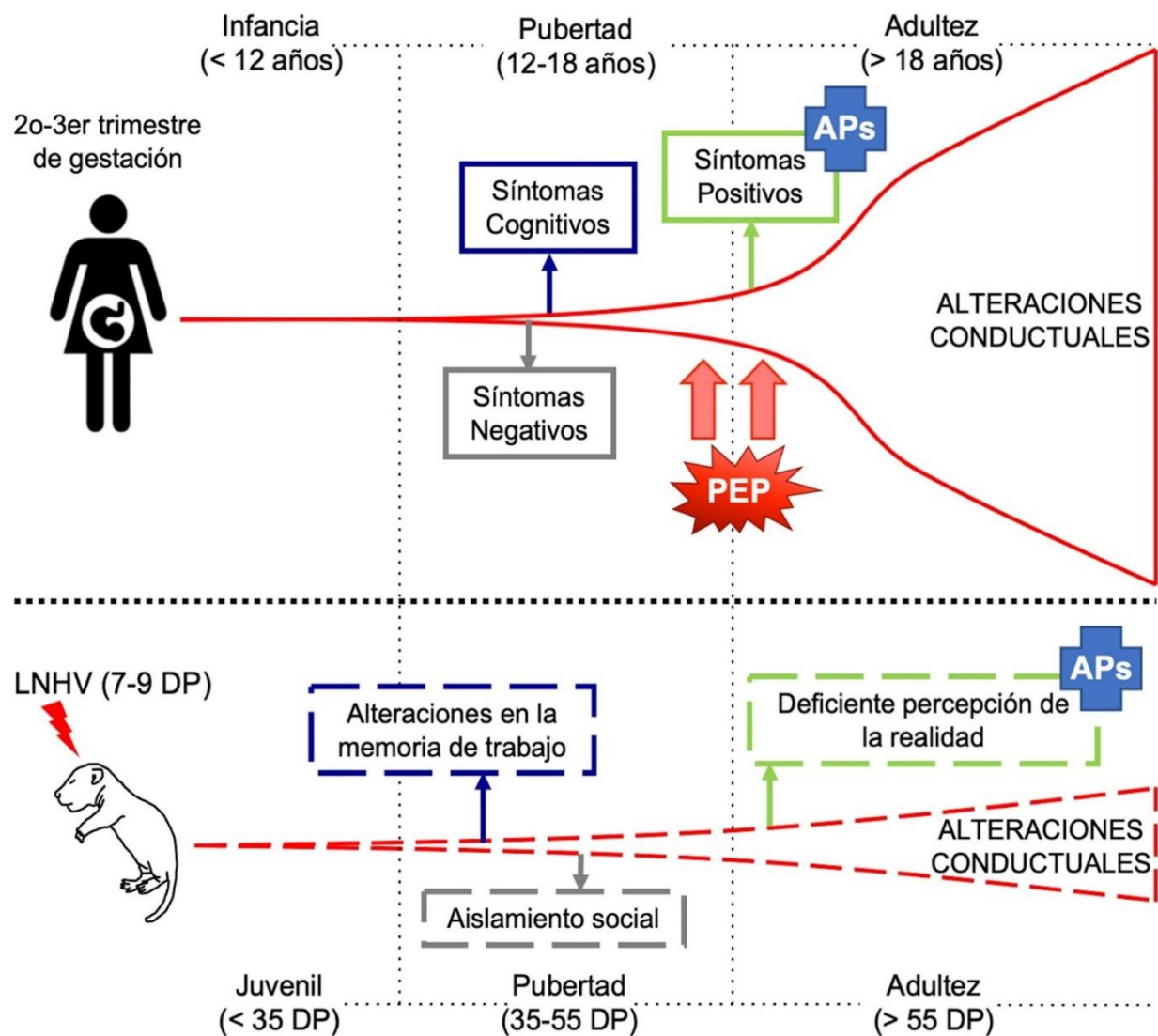


Figura 4. Lesión neonatal del hipocampo ventral (LNHV) en la rata como modelo de estudio de la esquizofrenia. Comparación entre el desarrollo de la esquizofrenia y el desarrollo de las alteraciones conductuales en las ratas con LNHV. Abreviaturas: DP, día posnatal; APs, antipsicóticos; DP, día posnatal; PEP, primer episodio psicótico. Tomado de Tendilla (2021).

1.8.1.2 Conducta

El fenotipo conductual de los animales con LNHV, se manifiesta en el aumento de la actividad locomotora en respuesta al entorno nuevo y a los psicoestimulantes, estereotipias acentuadas, hipersensibilidad al estrés y a antagonistas del glutamato (Flores, Barbeau, et al., 1996; Flores et al., 2005; Lazcano et al., 2015; Lipska et al., 1993; Lipska & Weinberger, 1993; Sams-Dodd et al., 1997; Tendilla-Beltrán, Vázquez-

Roque, et al., 2019); todas estas conductas se pueden asociar a los síntomas positivos del trastorno (Lipska et al., 1993; Sams-Dodd et al., 1997).

Las alteraciones conductuales que se pueden asociar a los síntomas negativos se representan por déficits del comportamiento social que incluyen el aislamiento social, poca o deteriorada interacción social (Flores, Barbeau, et al., 1996; Sams-Dodd et al., 1997); los cuales están presentes tanto antes como después de la pubertad (Marquis et al., 2006; Sams-Dodd et al., 1997).

Las alteraciones cognitivas de ratas con LNHV incluyen deterioro de la atención, de la memoria de trabajo y recompensa y del aprendizaje espacial, antes y después de la pubertad (Chambers et al., 1996; Silva-Gómez et al., 2003). Lipska *et al.*, (2002) observaron déficits de la memoria de trabajo con retrasos de 1, 10 y 40 segundos en ratas con LNHV en las pruebas de ejecución de tareas de alternancia retardada en laberinto T.

2. Justificación

La esquizofrenia es un trastorno mental inherente y exclusivamente humano, cuya etiopatogénesis se relaciona con alteraciones del neurodesarrollo, presentando muchos mecanismos fisiopatológicos como modificaciones en las espinas dendríticas de neuronas corticales.

La LNHV en ratas es un modelo animal para el estudio de la esquizofrenia que ha confirmado su validez y uso tan amplio al ser una herramienta valiosa para reproducir diversas alteraciones bioquímicas, conductuales y neuroanatómicas asociadas a la esquizofrenia con la finalidad de evaluar, analizar y comprender algunos mecanismos de la patogénesis de la enfermedad. Además, la LNHV ha permitido explorar los mecanismos de los antipsicóticos atípicos sobre las alteraciones en la plasticidad (morfología y densidad) de las espinas dendríticas de neuronas piramidales a nivel cortical; sugiriendo que esta propiedad podría ser común entre estos fármacos y estaría contribuyendo a su efecto terapéutico en los pacientes con esquizofrenia.

La mayoría de la información sobre neuroplasticidad y el efecto de los antipsicóticos atípicos en la esquizofrenia, tanto en estudios clínicos como en modelos animales, es sobre regiones corticolímbicas, debido su rol en la conducta. Sin embargo, el circuito corticolímbico interactúa con regiones sensoriales, como la corteza temporal, la cual podría estar involucrada en la fisiopatología de la enfermedad. Por ello, resulta interesante estudiar la neuroplasticidad de las espinas dendríticas en la Au1 y la Ent en ratas pospúber con LNHV, así como el efecto del antipsicótico atípico OLZ sobre dicho fenómeno.

3. Hipótesis

El modelo animal de LNHV genera una patología estructural de espinas dendríticas en regiones del lóbulo temporal, que logra revertir el tratamiento subcrónico (21 días) de OLZ (0.25 mg/kg, intraperitoneal).

4. Objetivos

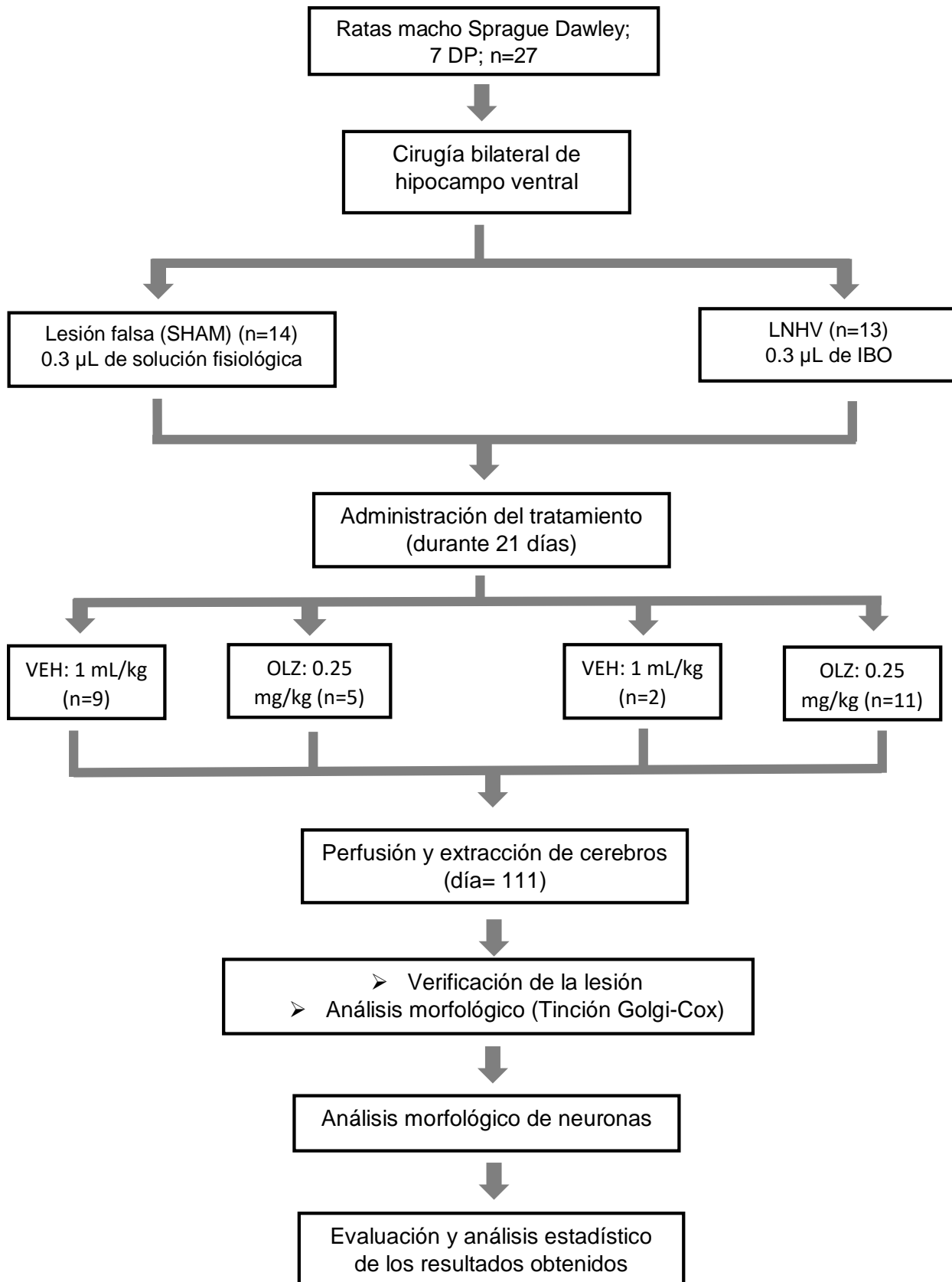
4.1 Objetivo general

Evaluar el efecto de la OLZ sobre las alteraciones de neuroplasticidad estructural en dos regiones del lóbulo temporal: la corteza auditiva primaria y la corteza entorrinal, de ratas macho adultas con LNHV.

4.2 Objetivos específicos

1. Evaluar el efecto de la LNHV sobre el número de espinas dendríticas en neuronas piramidales de las capas 3 y 5 de las cortezas auditiva primaria y entorrinal.
2. Evaluar el efecto de la OLZ sobre el número de espinas dendríticas en neuronas piramidales de las capas 3 y 5 de las cortezas auditiva primaria y entorrinal en ratas con LNHV.
3. Evaluar el efecto de la LNHV sobre la morfología de las espinas dendríticas en neuronas piramidales de las capas 3 y 5 de las cortezas auditiva primaria y entorrinal.
4. Evaluar el efecto de la OLZ sobre la morfología de las espinas dendríticas en neuronas piramidales de las capas 3 y 5 de las cortezas auditiva primaria y entorrinal en ratas con LNHV.

5. Flujo de trabajo



6. Metodología

6.1 Protocolo de la lesión neonatal del hipocampo ventral

Este proyecto fue avalado por el CICUAL de la BUAP (FLAG-UALVIEP-17-1) y por la Norma Oficial Mexicana del uso y manejo de animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999). Se utilizaron 27 ratas macho de la cepa Sprague-Dawley de 7 días posnatales con un peso de 15-18 g. Las crías fueron separadas aleatoriamente en dos grupos: LNHV (n= 13) y lesión falsa o SHAM (n= 14).

El procedimiento quirúrgico constó de diversas etapas. En primera instancia, las ratas se anestesiaron mediante frío, al ingresarlas en una cámara fría durante 10-20 minutos para generar hipotermia. Luego, individualmente, se les hizo una incisión sagital en la piel de la cabeza para exponer el cráneo. Después, las ratas se colocaron en un aparato estereotáxico de Kopf con un adaptador para ratas neonatas (Sierra et al., 2009) y, una vez fijadas en la plataforma del aparato estereotáxico, se localizaron las coordenadas del hipocampo ventral. Para ello se usó el atlas “El cerebro de la rata en coordenadas estereotáxicas” de Paxinos y Watson (2007), y fueron las siguientes:

- antero-posterior: -3.0 mm, respecto a Bregma
- medial-lateral: ± 3.5 mm, respecto a Bregma
- dorso-ventral: -5 mm de la duramadre

Una vez ubicadas las coordenadas del hipocampo ventral, con una cánula de acero inoxidable de calibre 26 se realizó una trepanación en el cráneo (de manera bilateral) y se administró 0.3 μ L de ácido iboténico (10 μ g/ μ L, pH=7.4) o solución tampón de fosfato (0.1 M) para generar la LNHV o la SHAM, respectivamente. En ambos casos, la administración se llevó a cabo durante dos minutos, sin embargo la cánula permaneció un minuto más al finalizar la infusión para asegurar una mejor distribución de los compuestos (fármaco o vehículo). En cuanto terminó el proceso quirúrgico, se suturó la herida y las ratas con LNHV se marcaron con tinta china en las patas traseras para distinguirlas de las SHAM. Finalmente, las ratas se colocaron sobre una manta térmica para su recuperación y así, reintegrarlas con su respectiva camada para continuar con su desarrollo y crecimiento (Lipska, et al., 1993).

6.2 Administración del tratamiento farmacológico

Al nonagésimo (90) día posnatal (edad adulta), las ratas de los grupos SHAM y LNHV se subdividieron aleatoriamente en dos para formar agrupaciones con el propósito de aplicar el fármaco (OLZ) o el vehículo (solución fisiológica). Los grupos establecidos fueron: lesión falsa + olanzapina (SHAM+OLZ; n=5), lesión falsa + vehículo (SHAM+VEH; n=9), LNHV + olanzapina (LNHV+OLZ; n=11) y LNHV + vehículo (LNHV+VEH; n=2). El tratamiento fue de 21 días administrando vía intraperitoneal: 0.25 mg/kg de OLZ o 1 mL/kg de solución fisiológica, dependiendo el grupo.

6.3 Extracción de cerebros

Una vez completado el tratamiento, se llevó a cabo el sacrificio de las ratas por medio de una sobredosis de pentobarbital sódico (60 mg/kg) vía intraperitoneal, para continuar con la perfusión intracardiaca con solución fisiológica por el ventrículo izquierdo con el objeto de retirar, en lo posible, la sangre de los vasos sanguíneos del cerebro. Después, se extrajeron los cerebros y se dividieron en porciones rostrales y caudales para seguir con los estudios morfológicos y la verificación de la lesión respectivamente.

6.4 Tinción de Golgi-Cox

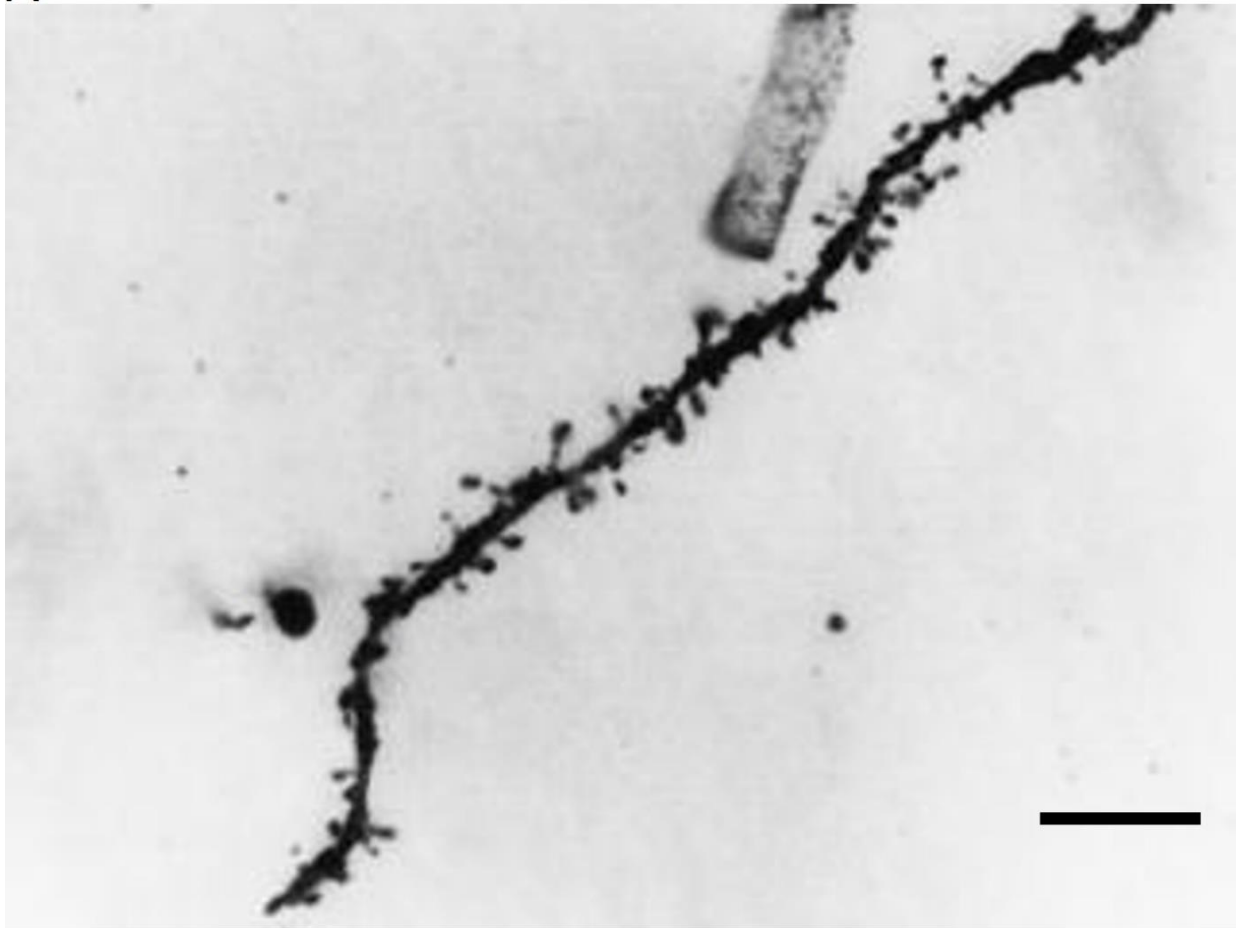
Las porciones rostrales se tiñeron con la técnica de Golgi-Cox modificada por Gibb y Kolb en 1998. Ésta consiste en almacenar los cerebros, individualmente, en solución Golgi-Cox ($K_2Cr_2O_7$ 170mM, $HgCl_2$ 200mM, $K_2Cr_2O_4$ 200mM) durante 30 días en recipientes oscuros. Posterior a ello, se depositaron en una solución de sacarosa al 30% durante 5 días, para que el tejido cerebral se mantuviera flexible y menos susceptible a quebrarse cuando se secase, mientras que la conservación de los tejidos en oscuridad redujo la tinción de fondo. Después de la sacarosa, se secaron con un paño para montarlos en la plataforma de seccionamiento y se procedió a hacer los cortes cerebrales coronales de 200 μ m de grosor, empleando un vibratomo semi-automático modelo MA752 (Campden Instruments).

Las secciones cerebrales de 200 μ m obtenidas, se colocaron sobre portaobjetos previamente gelatinizados al 2%, se fijaron aplicando presión con papel filtro humedecido

y se mantuvieron en una cámara húmeda hasta su revelado. El proceso de revelado se realizó de la siguiente manera:

1. Hidratar en agua destilada durante 1 minuto.
2. Sumergir en hidróxido de amonio (1:2 en agua) durante 30 min, en oscuridad.
3. Hidratar con 10 lavados con agua destilada, en oscuridad.
4. Sumergir en el fijador rápido de *Kodak* (1:3 en agua) durante 30 minutos, en oscuridad.
5. Hidratar con 10 lavados con agua destilada, en oscuridad.
6. Deshidratar el tejido con concentraciones gradualmente mayores de etanol: al 50% durante 1 minuto, al 75% durante 1 minuto, al 90% durante 1 minuto y absoluto (100%), dos veces durante 5 minutos.
7. Aclarar el tejido sumergiéndolo en xileno por 15 minutos.
8. Montar las laminillas con resina sintética.

A



B



Figura 5. Tinción de Golgi-Cox. A) Fotomicrografía representativa de un segmento dendrítico de una neurona piramidal de la corteza auditiva primaria (Au1) de la capa III (escala de la barra = 10 μ m). B) Clasificación morfológica de las espinas dendríticas (escala de la barra = 2 μ m). Imagen tomada de Tendilla-Beltrán, Vázquez-Roque, *et al.*, (2019).

6.5 Estudios morfológicos

Se localizaron las áreas de interés con ayuda del atlas “El cerebro de la rata en coordenadas estereotáxicas” de Paxinos y Watson (2007) y utilizando un microscopio óptico (Leica DSM100), el cual tiene acoplado una cámara lucida que permite trazar las

neuronas. Al tener ubicadas la Au1 y Ent, se seleccionaron neuronas piramidales de las capas III y V de cada región que estuviesen bien teñidas, completas y notablemente aisladas. Por cada zona se seleccionaron 10 neuronas (5 de cada hemisferio) de las cuales se trazaron todas las espinas dendríticas distinguibles un segmento dendrítico distal de 5.4 cm a 1000x, equivalente a 30 μm (Fig. 5A). Los segmentos dendríticos se analizaron mediante el cálculo del promedio del número de espinas dendríticas en 3 porciones de 1.8 cm (5.4 cm totales), para reportar el número de espinas por 10 μm .

Respecto a la población relativa de espinas dendríticas (de acuerdo a su morfología) de los mismos segmentos dendríticos; se utilizó un aumento total de 2000x para cuantificar, mediante un contador manual 100 espinas dendríticas consecutivas. Éstas se categorizaron en virtud de la forma de su cabeza y cuello en: delgada, hongo, gruesa, bifurcada o sin clasificación (Fig. 5B); y se reportaron como el porcentaje de la población relativa de cada tipo de espina dendrítica (Tendilla-Beltrán, Meneses-Prado, et al., 2019).

6.6 Verificación de la lesión

A partir de las secciones caudales congeladas, los tejidos se fijaron en paraformaldehído al 4% y luego se obtuvieron cortes coronales de 50 μm de grosor empleando un vibratomo semi-automático modelo MA752 (Campden Instruments). Los cortes se tiñeron con el método de violeta de cresilo (tinción de Nissl) con las respectivas variaciones para cerebros de ratas. Se preparó la solución de trabajo a partir de la solución madre de violeta de Cresilo al 2% en agua destilada y la solución estabilizadora de acetato de sodio (NaCOOH, 2 mg; H₂O destilada, 1000 mL; ácido acético glacial 3 mL). La solución de trabajo incluía 85 mL de la solución madre y 165 mL de solución estabilizadora. Luego se llevó a cabo el siguiente protocolo para la tinción de los cortes:

1. Sumergir en la solución de trabajo durante 2 minutos.
2. Diferenciar y deshidratar en etanol al 90% por 1 minuto y etanol al 100% por 1 minuto.
3. Aclarar con xileno durante 1 minuto.
4. Montar con resina sintética.

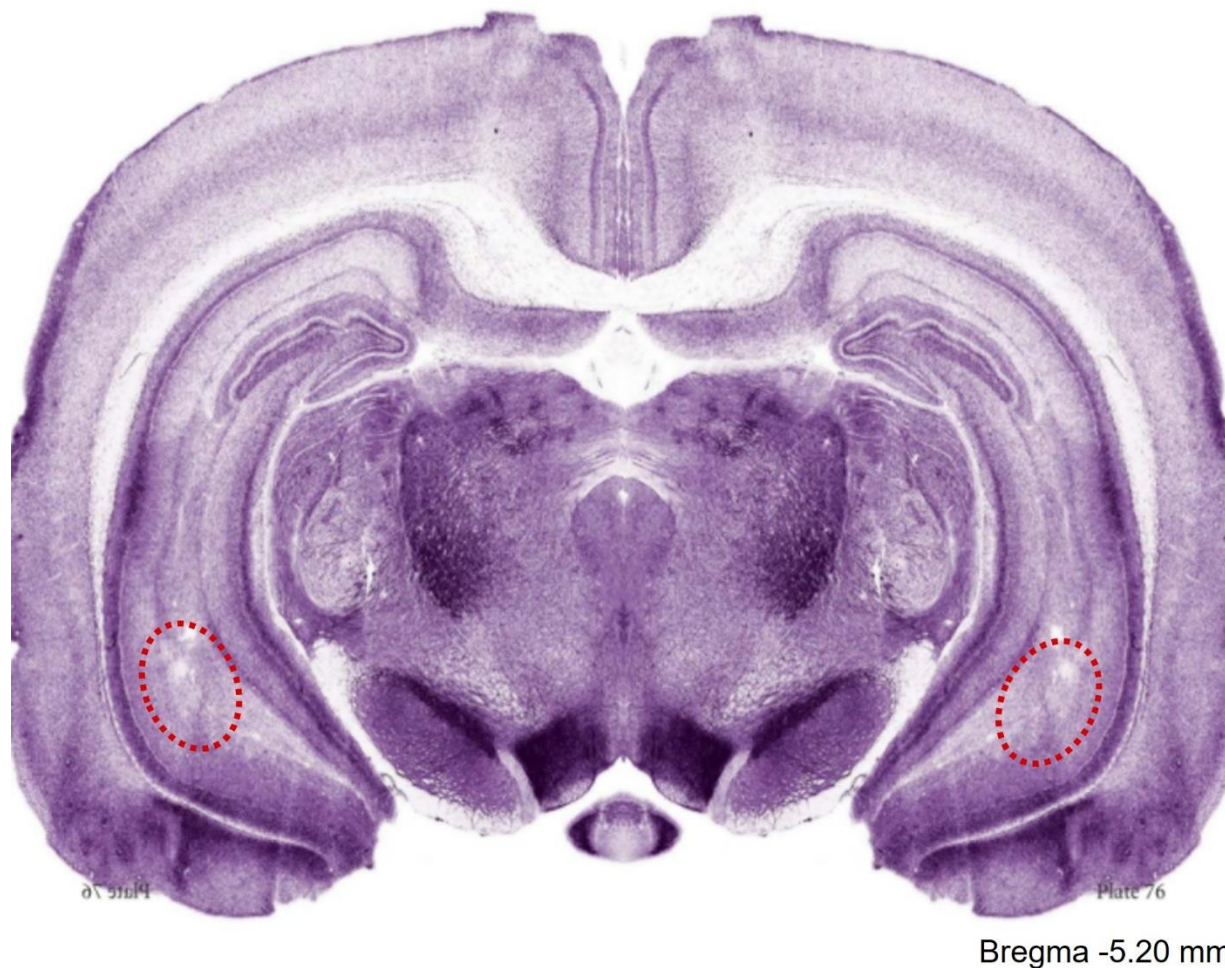


Figura 6. Verificación de la LNHV. Fotografía de una sección coronal teñida con Nissl, los óvalos rojos indican el área que se reduce del hipocampo ventral de la rata por la pérdida neuronal a causa de la LNHV. Tomado y modificado de Paxinos y Watson (2007).

A partir de ahí, se examinaron los cambios de la integridad de la zona correspondiente al hipocampo ventral, por medio de un microscópico óptico, producidos por el ácido iboténico (Fig. 6) (Tendilla-Beltrán, Vázquez-Roque, et al., 2019).

6.7 Análisis estadístico

Se verificó que los datos tuvieran una distribución normal mediante la prueba de Shapiro-Wilk y después fueron analizados con ANOVA de dos vías con una prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples, considerando la lesión y el tratamiento como las variables

independientes. Aquellos datos que no cumplieran con una distribución normal se analizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis con una prueba de Dunn's para comparaciones múltiples. La significancia estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$. El análisis se realizó mediante el software GraphPad Prism 9.1.1.

7. Resultados

7.1 Efecto de la LNHV sobre la neuroplasticidad de neuronas piramidales de la capa III de la Au1

Se observa que la LNHV disminuye el número de espinas dendríticas en las ratas a las que se les administró tanto vehículo como OLZ (Interacción: $F_{(1,23)} = 10.08$, $p = 0.0042$; Lesión: $F_{(1,23)} = 16.32$, $p = 0.0005$; prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples: $p < 0.05$ LNHV-OLZ vs LNHV-VEH, Sham-OLZ vs LNHV-VEH y LNHV-OLZ vs Sham-VEH, $p < 0.01$ Sham-VEH vs LNHV-VEH; Fig. 7A). Respecto a la clasificación morfológica de las espinas dendríticas, la LNHV disminuye la población de espinas tipo hongo (Lesión: $F_{(1,23)} = 5.784$, $p = 0.0246$) y delgadas (Lesión: $F_{(1,23)} = 50.95$, $p < 0.0001$) tanto en las ratas tratadas con vehículo como con OLZ. Por otro lado, la LNHV aumenta la población de las espinas tipo gruesa tanto en ratas tratadas con vehículo como en ratas tratadas con OLZ (Lesión: $F_{(1,23)} = 40.82$, $p < 0.0001$). La LNHV también aumenta el número de espinas sin clasificación (Lesión: $F_{(1,23)} = 6.115$, $p = 0.0212$), mientras que la OLZ lo disminuye (OLZ: $F_{(1,23)} = 33.72$, $p < 0.0001$), ambos como efectos principales. No se observaron cambios en la población relativa de las espinas tipo bifurcada (Kruskal-Wallis = 5.88, $p = 0.1172$; Fig. 7B).

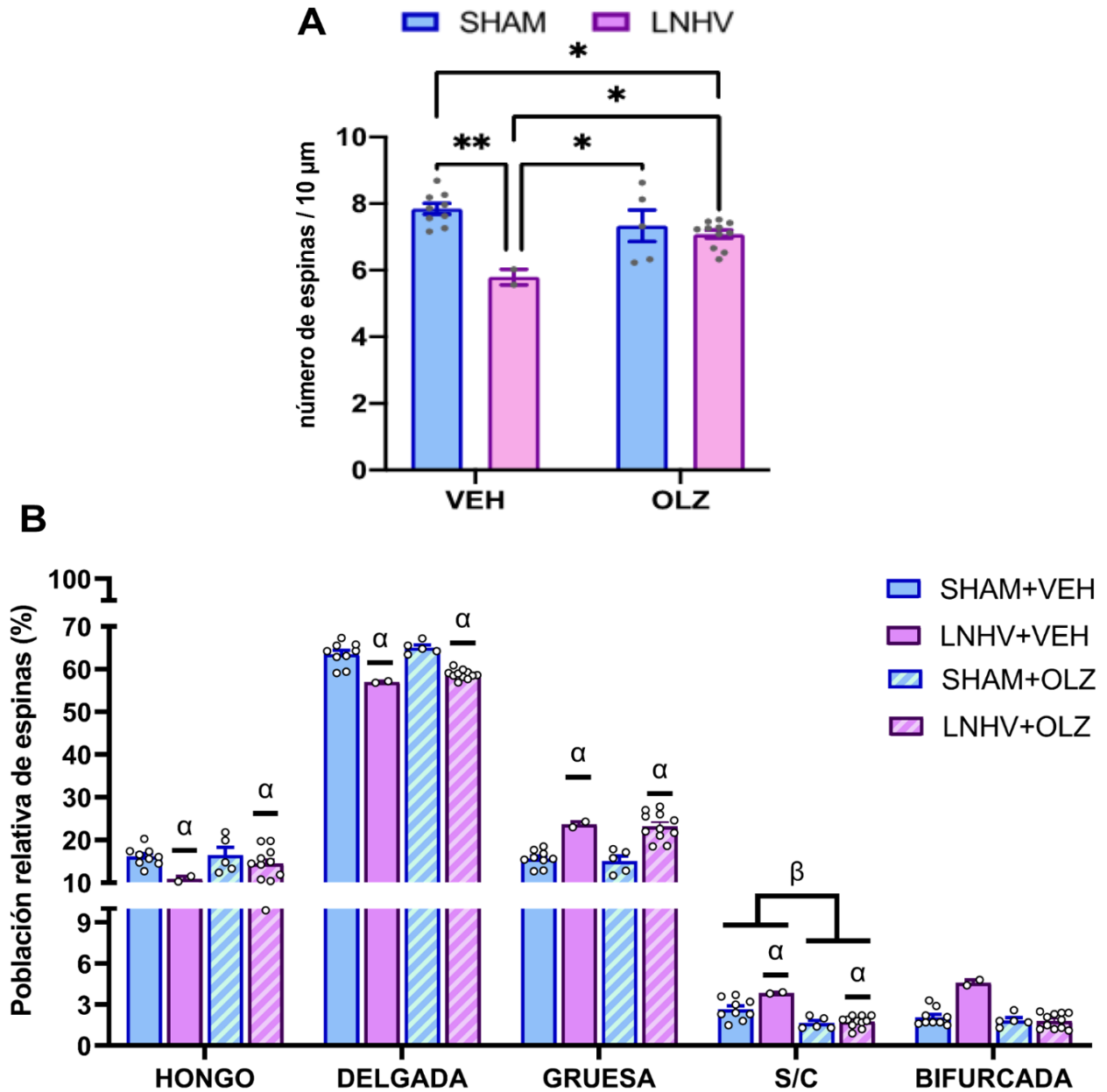


Figura 7. Plasticidad de neuronas piramidales de la capa III de la Au1. A) Número de espinas dendríticas. La LNHV reduce el número de espinas dendríticas de las neuronas de esta zona. **B) Clasificación morfológica de las espinas dendríticas.** La LNHV reduce el porcentaje de espinas tipo hongo ($^{\alpha}$ Lesión: $F_{(1,23)} = 5.784$, $p = 0.0246$) y delgada ($^{\alpha}$ Lesión: $F_{(1,23)} = 50.95$, $p < 0.0001$) y aumenta las espinas tipo gruesa ($^{\alpha}$ Lesión: $F_{(1,23)} = 40.82$, $p < 0.0001$) y sin clasificación ($^{\alpha}$ Lesión: $F_{(1,23)} = 6.115$, $p = 0.0212$; $^{\beta}$ OLZ: $F_{(1,23)} = 33.72$, $p < 0.0001$). Los datos se analizaron mediante un ANOVA de 2 vías, prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. No se observaron cambios en las espinas tipo bifurcada.

7.2 Efecto de la LNHV sobre la neuroplasticidad de neuronas piramidales de la capa V de la Au1

En relación al número de espinas dendríticas en los grupos tratados con vehículo, la LNHV reduce el número de espinas dendríticas (Kruskal-Wallis = 14.91, $p = 0.0019$; prueba de Dunn's para comparaciones múltiples $p = 0.0094$) y la OLZ no logró recuperar el número de espinas en las ratas con LNHV (prueba de Dunn's para comparaciones múltiples $p = 0.012$; Figura 8.A). Referente a la clasificación morfológica de las espinas de ésta capa, la LNHV disminuye el número de espinas dendríticas tipo delgada tanto en ratas tratadas con vehículo como con OLZ (Interacción: $F_{(1,23)} = 78.39$, $p < 0.0001$; Lesión: $F_{(1,23)} = 35.95$, $p < 0.0001$; OLZ: $F_{(1,23)} = 104.3$, $p < 0.0001$; prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples: $p < 0.0001$ LNHV+OLZ vs el resto de grupos experimentales). Por otra parte, la LNHV incrementa el número de espinas tipo gruesa como efecto principal (Lesión: $F_{(1,23)} = 27.69$, $p < 0.0001$). La población de espinas bifurcadas aumentó en las ratas con LNHV tratadas con OLZ (Kruskal-Wallis: 19.83, $p = 0.002$; prueba de Dunn's para comparaciones múltiples: $p = 0.001$ contra SHAM + OLZ, y $p = 0.0019$ contra SHAM + VEH). Respecto a la población de espinas sin clasificación no se observaron cambios. No se observaron cambios en las poblaciones relativas de las espinas tipo hongo (Kruskal-Wallis = 4.63, $p = 0.2007$; Fig. 8B).

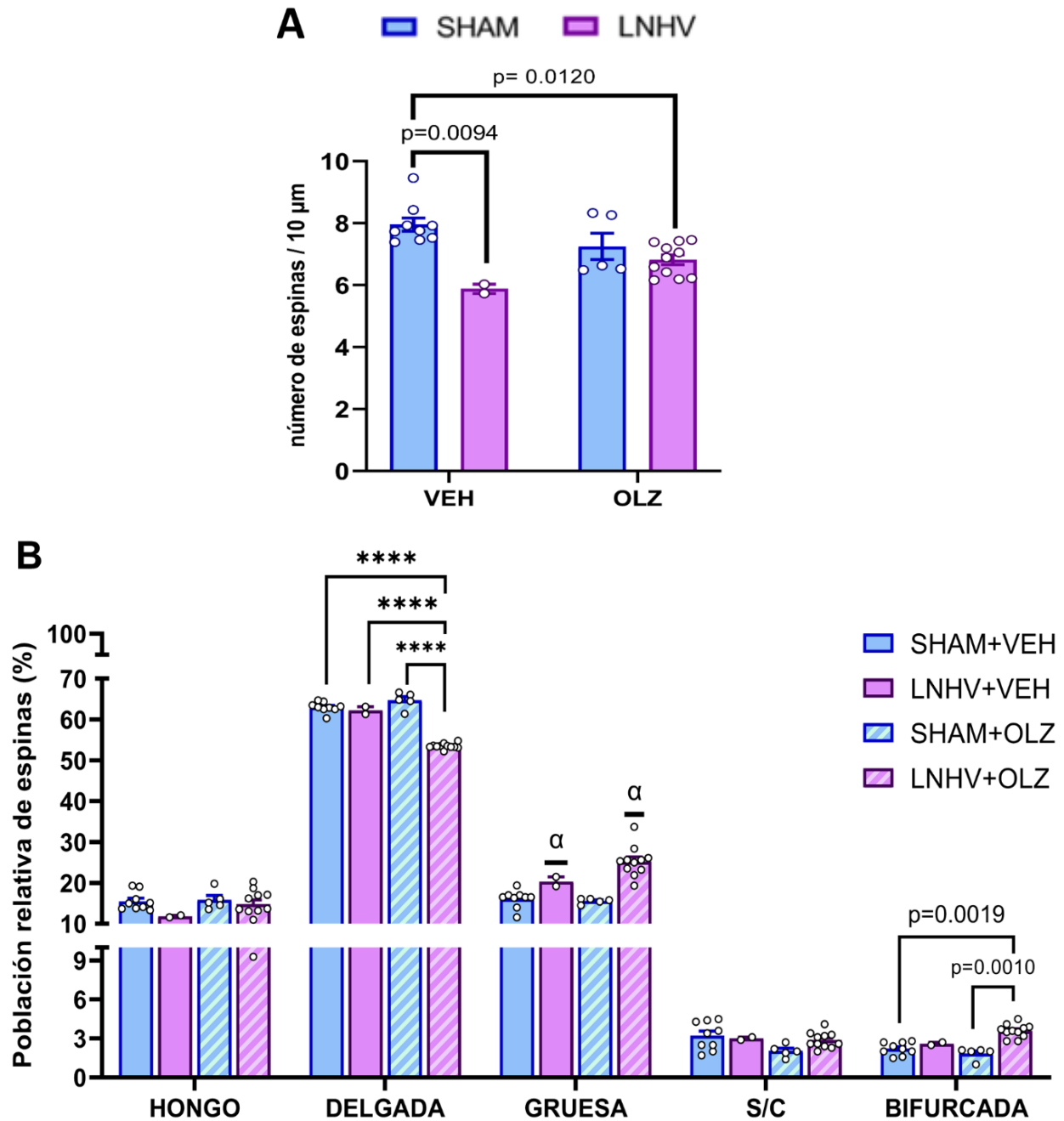


Figura 8. Plasticidad de neuronas piramidales de la capa V de la Au1. A) Número de espinas dendríticas. Las ratas con LNHV tratadas con VEH ($p = 0.094$) o con OLZ ($p = 0.0120$) tienen un menor número de espinas dendríticas en comparación con el grupo SHAM+VEH (Kruskal-Wallis = 14.91, $p = 0.0019$, prueba de Dunn's para comparaciones múltiples). **B) Clasificación morfológicas de las espinas dendríticas.** Las ratas con LNHV tratadas con OLZ tuvieron menor número de espinas delgadas en comparación con el resto de los grupos experimentales (Interacción: $F_{(1,23)} = 78.39$, $p < 0.0001$; Lesión: $F_{(1,23)} = 35.95$, $p < 0.0001$; OLZ: $F_{(1,23)} = 104.3$, $p < 0.0001$). No se observaron cambios en las espinas sin clasificación. Los datos se analizaron mediante un ANOVA de 2 vías, prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples: **** $p < 0.0001$. Las ratas con LNHV tratadas con OLZ incrementa el porcentaje de espinas tipo bifurcada y no se observaron cambio en las espina tipo hongo. Los datos de este tipo de espinas se analizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

7.3 Efecto de la LNHV sobre la neuroplasticidad de neuronas piramidales de la capa III de la Ent

Respecto a número de espinas dendríticas, la LNHV disminuye el número de espinas dendríticas en ratas a las que se les administró tanto vehículo como OLZ (Interacción: $F_{(1,23)} = 8.655$, $p = 0.0073$; Lesión: $F_{(1,23)} = 29.49$, $p < 0.001$; prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples: $p < 0.01$ Sham-VEH vs LNHV-OLZ y LNHV-VEH vs Sham-OLZ, $p < 0.001$ Sham-VEH vs LNHV-VEH; Fig. 9A). La LNHV disminuye la población relativa de las espinas tipo hongo en ratas a las que se les administró tanto la solución vehículo como la OLZ (Lesión: $F_{(1,23)} = 6.208$, $p = 0.0204$). De la misma forma, la LNHV reduce las espinas tipo delgada en ratas tratadas con vehículo y OLZ (Lesión: $F_{(1,23)} = 91.61$, $p < 0.0001$), mientras que la OLZ incrementa la población relativa de estas espinas en las ratas SHAM como con LNHV (OLZ: $F_{(1,23)} = 5.591$, $p = 0.0228$). Por su parte, la LNHV aumentó la población de las espinas tipo gruesa (Lesión: $F_{(1,23)} = 76.32$, $p < 0.0001$). Las espinas sin clasificación disminuyen en las ratas que fueron tratadas con OLZ (OLZ: $F_{(1,23)} = 35.91$, $p < 0.0001$). La LNHV aumenta la población de espinas tipo bifurcada tanto en ratas tratadas con vehículo como con OLZ (Interacción: $F_{(1,23)} = 6.35$, $p = 0.0191$; Lesión: $F_{(1,23)} = 24.05$, $p < 0.0001$; OLZ: $F_{(1,23)} = 17.4$, $p = 0.0004$; prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples: $p < 0.01$ LNHV-VEH vs LNHV-OLZ, $p < 0.001$ LNHV-VEH vs Sham-VEH y LNHV-VEH vs Sham-OLZ). Los datos se analizaron mediante un ANOVA de 2 vías (Fig. 9B).

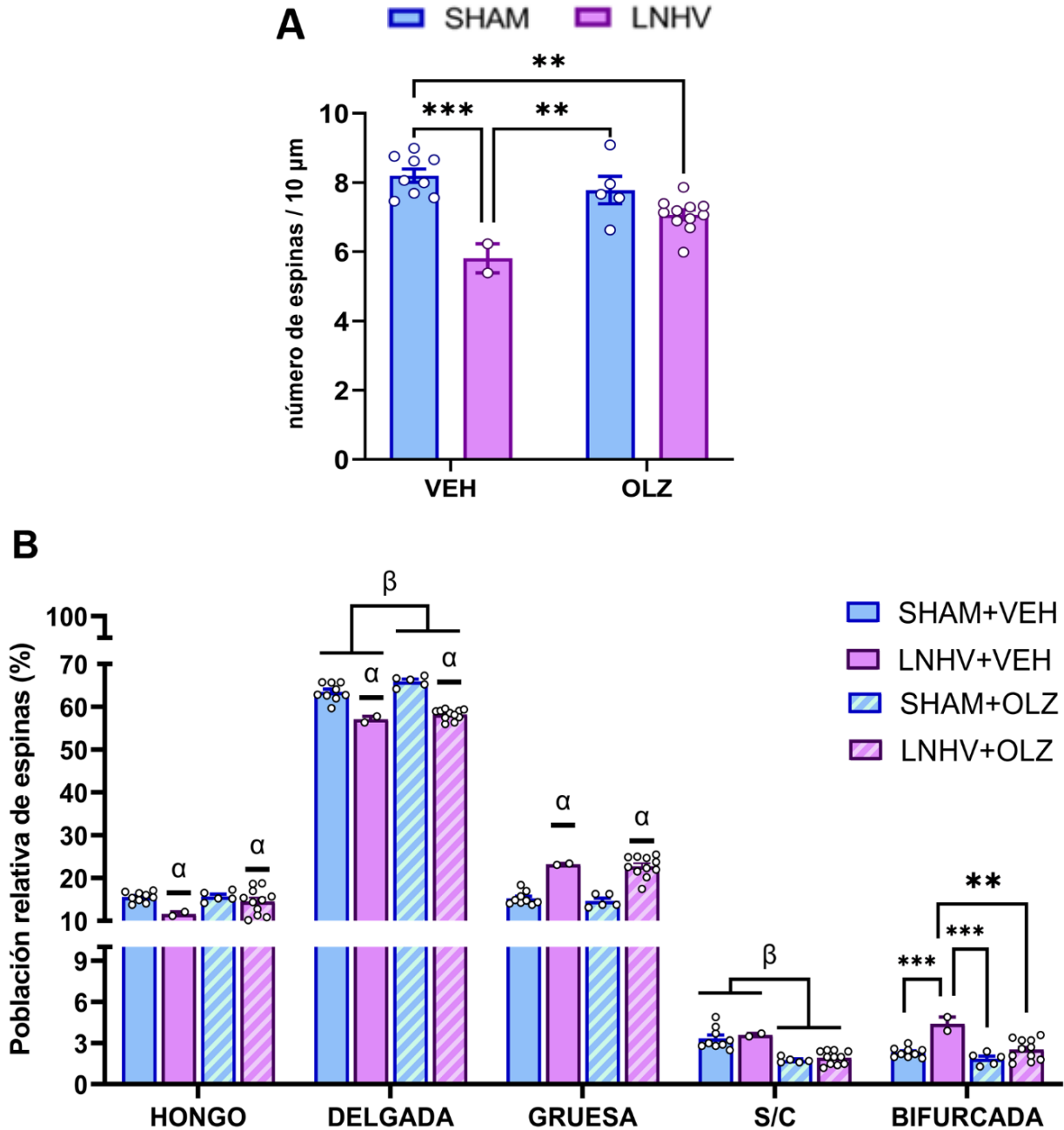


Figura 9. Plasticidad de neuronas piramidales de la capa III de la Ent. A) Número de espinas dendríticas. La LNHV reduce el número de espinas dendríticas de las neuronas de esta zona. **B) Clasificación morfológica de las espinas dendríticas.** La LNHV disminuye el porcentaje de las espinas tipo hongo (α Lesión: $F_{(1,23)} = 6.208$, $p = 0.0204$) y delgada (α Lesión: $F_{(1,23)} = 91.61$, $p < 0.0001$; β OLZ: $F_{(1,23)} = 5.591$, $p = 0.0228$), además aumenta el porcentaje de espinas tipo gruesa (α Lesión: $F_{(1,23)} = 76.32$, $p < 0.0001$) y bifurcada (Interacción: $F_{(1,23)} = 6.35$, $p = 0.0191$; Lesión: $F_{(1,23)} = 24.05$, $p < 0.0001$; OLZ: $F_{(1,23)} = 17.4$, $p = 0.0004$). Las ratas que fueron tratadas con OLZ tiene menor número de espinas sin clasificación (OLZ: $F_{(1,23)} = 35.91$, $p < 0.0001$). Los datos se analizaron mediante un ANOVA de 2 vías, prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

7.4 Efecto de la LNHV sobre la neuroplasticidad de neuronas piramidales de la capa V de la Ent

En el caso del número de espinas dendríticas, la LNHV disminuye el número de espinas en ratas tratadas con vehículo y con OLZ (Interacción: $F_{(1,23)} = 7.974$, $p = 0.0096$; Lesión: $F_{(1,23)} = 32.92$, $p < 0.0001$; prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples: $p < 0.01$ LNHV-VEH vs Sham-OLZ, $p < 0.001$ Sham-VEH vs LNHV-VEH y Sham-VEH vs LNHV-OLZ; Fig. 10A). La LNHV disminuye la población relativa de las espinas tipo hongo en ratas a las que se les administró vehículo y OLZ (Lesión: $F_{(1,23)} = 21.71$, $p = 0.0001$) y la OLZ eleva el número de este tipo de dendritas en ratas SHAM y con LNHV (OLZ: $F_{(1,23)} = 6.021$, $p = 0.0221$). La población de espinas delgadas disminuye en las ratas del grupo LNHV+OLZ en comparación con el resto de grupos experimentales (Interacción: $F_{(1,23)} = 75.67$, $p < 0.0001$; Lesión: $F_{(1,23)} = 28.79$, $p < 0.0001$; OLZ: $F_{(1,23)} = 86.67$, $p < 0.0001$; prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples: $p < 0.0001$ LNHV+OLZ vs el resto de los grupos experimentales). Además, la OLZ aumentó el número de espinas delgadas en las ratas SHAM (prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples: $p < 0.05$ Sham+VEH vs Sham+OLZ). La OLZ aumentó el número de espinas gruesas en las ratas con LNHV, en comparación con el resto de grupos experimentales (Interacción: $F_{(1,23)} = 14.87$, $p < 0.0008$; Lesión: $F_{(1,23)} = 124.7$, $p < 0.0001$; prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples: $p < 0.05$ LNHV+VEH vs LNHV+OLZ, $p < 0.0001$ Sham+VEH vs LNHV+OLZ, Sham+OLZ vs LNHV+OLZ). Además, el grupo LNHV+VEH tuvo un mayor número de espinas gruesas en comparación con ambos grupos SHAM (prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples: $p < 0.01$ Sham+VEH vs LNHV+VEH, $p < 0.0001$ LNHV+VEH vs Sham+OLZ). Respecto a las espinas bifurcadas, su población relativa aumentó en las ratas con LNHV tratadas con OLZ en comparación con el resto de grupos experimentales (Interacción: $F_{(1,23)} = 5.182$, $p = 0.0324$; Lesión: $F_{(1,23)} = 9.832$, $p = 0.0046$; OLZ: $F_{(1,23)} = 6.532$, $p = 0.0177$; prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples: $p < 0.05$ LNHV+VEH vs LNHV+OLZ, $p < 0.001$ Sham+OLZ vs LNHV+OLZ, $p < 0.0001$ Sham+VEH vs LNHV+OLZ). No se observaron cambios en la población relativa de las espinas sin clasificación (Fig. 10B).

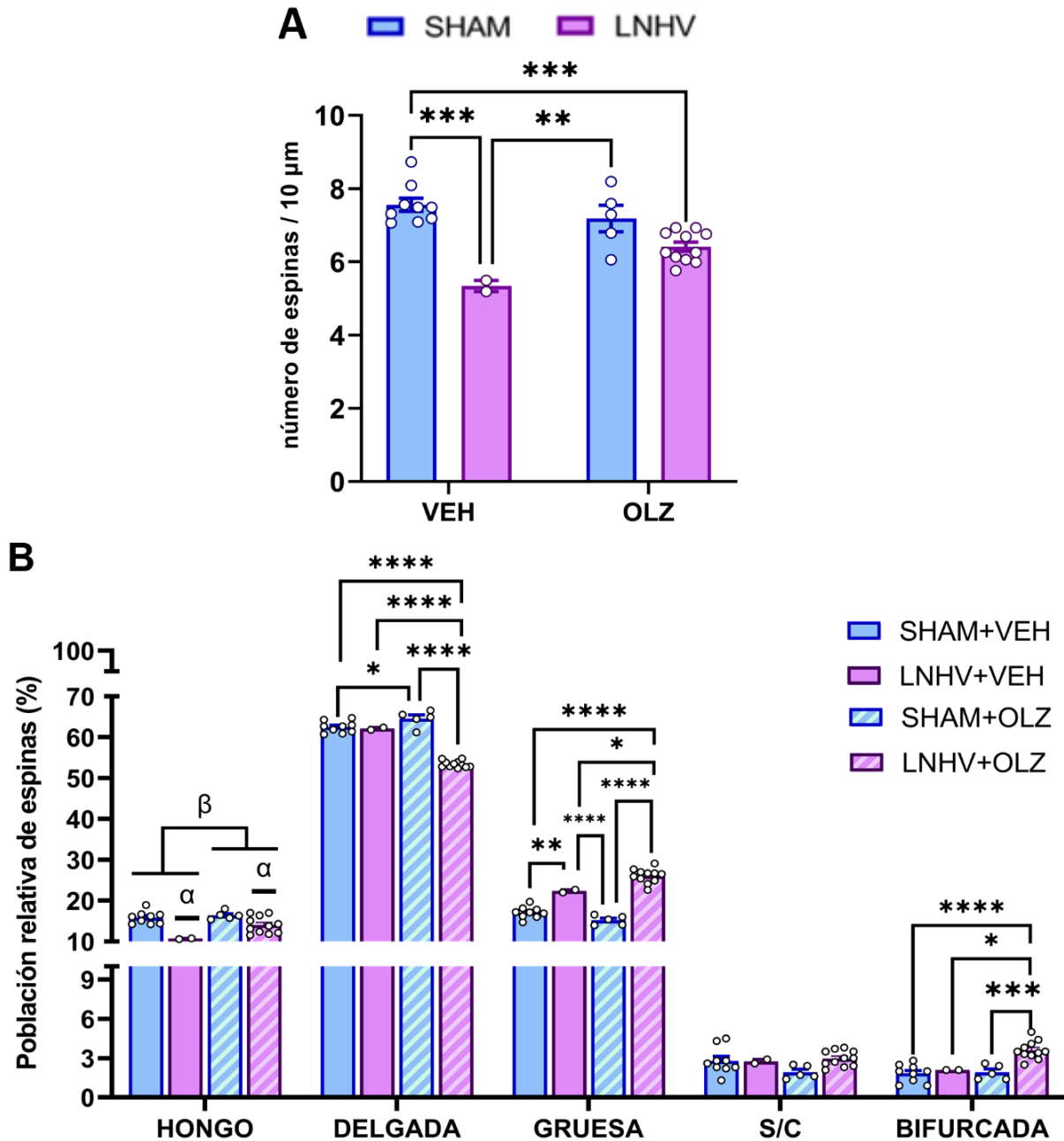


Figura 10. Plasticidad de neuronas piramidales de la capa V de la Ent. A) Número de espinas dendríticas. La LNHV disminuye el número de espinas dendríticas de esta región. **B) Clasificación morfológicas de las espinas dendríticas.** La LNHV disminuye la población relativa de las espinas tipo hongo (α Lesión: $F_{(1,23)} = 21.71$, $p = 0.0001$; β OLZ: $F_{(1,23)} = 6.021$, $p = 0.0221$) y delgada (Interacción: $F_{(1,23)} = 75.67$, $p < 0.0001$; Lesión: $F_{(1,23)} = 28.79$, $p < 0.0001$; OLZ: $F_{(1,23)} = 86.67$, $p < 0.0001$) y aumentó la población de espinas tipo gruesa (Interacción: $F_{(1,23)} = 14.87$, $p < 0.0008$; Lesión: $F_{(1,23)} = 124.7$, $p < 0.0001$) y bifurcada (Interacción: $F_{(1,23)} = 5.182$, $p = 0.0324$; Lesión: $F_{(1,23)} = 9.832$, $p = 0.0046$; OLZ: $F_{(1,23)} = 6.532$, $p = 0.0177$). No se observaron cambios en la población relativa de las espinas sin clasificación. Los datos se analizaron mediante un ANOVA de 2 vías, prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

8. Discusión

Este estudio manifiesta que las neuronas piramidales de las ratas adultas con LNHV tienen una reducción en el número espinas dendríticas en las capas III y V de la Au1 y de la Ent, en comparación con el grupo con lesión falsa. Esto, acompañado de aberraciones morfológicas de las espinas dendríticas. La administración de OLZ por 21 días a dosis de 0.25 mg/kg revirtió estas alteraciones al aumentar el número de espinas dendríticas en las ratas con LNHV en dichas regiones. Además, la LNHV redujo la población relativa de espinas hongo y delgada, y aumentó la población relativa de espinas gruesas de las neuronas piramidales de la Au1 y Ent en las capas III y V. La OLZ revirtió esta patología de espinas dendríticas delgadas al aumentar su población relativa en las cuatro zonas estudiadas y disminuyendo la población de espinas gruesas en las capas III de la Au1 y la Ent. Sugiriendo que la OLZ tiene efectos sobre las alteraciones de neuroplasticidad en el lóbulo temporal de las ratas con LNHV.

A pesar de que el modelo de LNHV en ratas tiene ciertas limitaciones en su validez de constructo, el daño bilateral en el hipocampo ventral en etapas tempranas del neurodesarrollo ha logrado reproducir distintos fenómenos relacionados con esta patología al provocar anormalidades conductuales, que aparecen progresivamente con el desarrollo hasta la edad pospúber o adultez temprana, los cuales se asemejan y paralelan a la de pacientes con esquizofrenia. La interrupción del desarrollo normal del circuito cortical y subcortical en el que está implicado el hipocampo y las proyecciones dopaminérgicas, permite estudiar las alteraciones conductuales y de morfología neuronal de las ratas adultas lesionadas en comparación con un grupo control (Lipska & Weinberger, 2000; Tseng et al., 2009).

La validez de apariencia del modelo de LNHV se ha comprobado mediante estudios previos (Chambers et al., 1996; Flores, Wood, et al., 1996; Lipska et al., 1993; Sams-Dodd et al., 1997; Silva-Gómez et al., 2003; Tendilla-Beltrán, Vázquez-Roque, et al., 2019; Vázquez-Roque et al., 2012), los cuales reportan que las ratas pospúberas con LNHV presentan una serie de anormalidades en su conducta, como hiperlocomoción

espontánea a un entorno novedoso, hiperlocomoción inducida por estrés, aumento de la agresión, retraimiento y aislamiento social, déficits en el aprendizaje y en la memoria a largo plazo, hipersensibilidad al estrés, disminución en la atención; así como déficits en el aprendizaje espacial y memoria de trabajo. El modelo de la LNHV está muy relacionado con las características que presenta un paciente con esquizofrenia con lo cual es posible estudiar no solo aspectos conductuales, también la plasticidad neuronal.

Los cambios en el comportamiento producidos por la LNHV se pueden asociar a aberraciones en la morfología y en la densidad de las espinas dendríticas de regiones corticolímbicas, al ser el sitio donde se forman la mayoría de los contactos sinápticos del SNC. La esquizofrenia se ha visto, por medio de modelos animales como la LNHV, como un trastorno relacionado con la estructura y conectividad prefrontal alterada porque existen informes previos que han reportado disminución de la densidad de espinas dendríticas de zonas corticales del lóbulo frontal en las capas III y V, así como alteraciones de las espinas dendríticas en virtud de su densidad y su morfología en la CPF (Flores et al., 2005; Marquis et al., 2008). Además, se han reportado los mismos fenómenos morfológicos en otras regiones límbicas como la amígdala basolateral y Nacc (Alquicer et al., 2008; Apam, 2018; Bringas et al., 2012; Flores et al., 2005; Tendilla-Beltrán, Vázquez-Roque, et al., 2019). Esto sugiere que la LNHV induce atrofia en las dendritas y reduce la espinogénesis en diversas regiones del cerebro (Alquicer et al., 2008; Flores et al., 2005), lo que podría ser un mecanismo para las anormalidades cognitivas y del comportamiento en las ratas con LNHV. No obstante, este trabajo se suma a la literatura que demuestra plasticidad sináptica cortical alterada, con cambios cualitativos y cuantitativos de las espinas dendríticas de animales postpúberes sometidos a la LNHV, pero de zonas que no había sido investigada anteriormente respecto a su plasticidad.

Aunque el método de impregnación o tinción de Golgi-Cox se ha usado para estudiar cuantitativamente alteraciones morfológicas de las espinas dendríticas después de las pruebas conductuales, es importante mencionar que una de sus limitantes es que sólo una pequeña proporción (aproximadamente el 1%) de las neuronas se tiñen, y el número

de neuronas teñidas puede variar entre las muestras, además de que algunas espinas dendríticas no se pueden visualizar porque sólo se ve en dos dimensiones y no en los tres ejes dendríticos. No obstante las células y espinas que están teñidas son representativas de la población total y su impregnación es de larga duración.

Nuestro grupo de trabajo, ha demostrado de que los antipsicóticos atípicos (clozapina y risperidona) tienen efectos positivos a nivel conductual y a nivel de neuroplasticidad en diversas regiones cerebrales en el modelo de LNHV (Bringas et al., 2012; Tendilla-Beltrán, Meneses-Prado, et al., 2019), al revertir déficits conductuales como la hiperlocomoción y en la atrofia neuronal como normalizar a longitud dendrítica total, incrementar la densidad de espinas dendríticas, no sólo de zonas de la CPF, también de estructuras como al NAcc y la amígdala basolateral. Con estos antecedentes, se decidió evaluar los efectos en otras regiones corticales, pero ahora del lóbulo temporal, cabe resaltar que es el primer estudio que describe alteraciones de neuroplasticidad en el lóbulo temporal utilizando el modelo de LNHV. Así, en el presente estudio, se estudió la Au1 y la Ent, las cuales también se han visto potencialmente dañadas e implicadas en la esquizofrenia (Akil & Lewis, 1997; Falkai et al., 1988; Kovalenko et al., 2003; McKinney et al., 2019b; Sweet et al., 2004, 2007).

Los datos de esta investigación sugieren que la LNHV indujo una disminución del número total de espinas dendríticas en las capas III y V de la Ent y capa V de la Au1, lo que no pasó con la capa III de la Au1, por lo que se lucida, una vez más (Bringas et al., 2012), que un antipsicótico atípico puede inducir reordenamiento neuronas y espinogénesis a nivel cortical, pero en este caso, la OLZ.

En este trabajo se intenta comprobar si la OLZ, al ser un fármaco ampliamente utilizado para la esquizofrenia, cumple su función de antipsicótico al tener una respuesta ante los daños de la neuroplasticidad presentados. El tratamiento con la OLZ ha confirmado que tiene la capacidad de revertir y modular alteraciones presentes en organismos con LNHV, como la mejora sobre las deficiencias en la memoria de trabajo y en el aprendizaje (Apam, 2018), al actuar sobre los receptores de D2 y 5-HT, ya que el análisis por Apam

(2018) describió que también tenía efectos sobre la atrofia en regiones corticolímbicas como la CPF y NAcc, al aumentar la longitud dendrítica de neuronas piramidales. Respecto a los efectos de la OLZ en los cambios morfológicos generados por la LNHV, la misma tesis de Apam (2018), obtiene como resultado que OLZ logra revertir de manera parcial afectos como la longitud dendrítica total, longitud por número de orden y la arborización dendrítica de neuronas piramidales de capa III de CPF y neuronas espinosas del NAcc. Por cual, se decide estudiar los efectos sobre neuroplasticidad de organismos con LNHV en zonas corticales del lóbulo frontal que también están implicadas en la esquizofrenia.

Las modificaciones en la neuroplasticidad de la población de espinas tipo hongo, al ser las más estableces y maduras para formar sinapsis exitosas, podrían ser parte de la causa de los trastornos conductuales informados previamente en animales como consecuencia de una actividad glutamatérgica alterada para dar la reorganización estructural y formarse así, espinas gruesas las cuales no son totalmente funcionales y se puede asociar a sinapsis deficientes.

En este trabajo, se encontró una disminución del número de espinas dendríticas por la LNHV en capa III y V de la Ent y III de la Au1 que logró revertirse con el tratamiento por 21 días con OLZ, demostrando así que la OLZ, al igual que la risperidona en neuronas CPF, NAcc y amígdala basolateral (Tendilla (2021); Tendilla-Beltrán, Meneses-Prado, et al., 2019), revierte las alteraciones de la neuroplasticidad estructural que presentan las ratas con LNHV al promover la espinogénesis y la regeneración sináptica de estructuras corticales dañadas en la esquizofrenia. En este trabajo se denota el efecto de mejora que tiene la OLZ en neuroplasticidad al aumentar la población de espinas tipo hongo; lo cual se cree que la OLZ mejora la patología sináptica y dendrítica con un efecto positivo para reducir las alteraciones conductuales y neuronales en ratas con LNHV, concordando con estudios previos que encontraron menor número de espinas tipo hongo pero mayor número de espinas tipo gruesas de CPF, NAcc y amígdala basolateral (Tendilla-Beltrán, Vázquez-Roque, et al., 2019).

Se decidió estudiar la Au1, debido a que nuestro equipo de trabajo previamente mostró disminuciones en la amplitud del potencial evocado auditivo N40 (componente del potencial evocado auditivo que se produce entre 40 y 60 msec después de una estimulación auditiva) en comparación con un grupo control en ratas con LNHV (Romero-Pimentel et al., 2014). Además, los resultados de esta investigación proporcionan mayor información al informe previo (Romero-Pimentel et al., 2014) en el que exhibieron menor número de células corticales en la corteza temporal auditiva (bilateral) del cerebro de ratas adultas con LNHV. Estableciendo bases más convincentes de la correlación anatomía-fisiología que se distinguen en la conducta de los animales.

Respecto al número de muestras de los cuatro grupos: LNHV+VEH (n=2), LNHV+OLZ (n=11), SHAM+VEH (n=9) SHAM+OLZ (n=5); la heterogeneidad de la n de cada grupo experimental se debe a que se utilizan únicamente las ratas macho de cada camada, esto aunado al cierre de las instalaciones por confinamiento. Sin embargo todos los grupos experimentales tienen una n considerable para el análisis estadístico, excepto el grupo de LNHV+VEH. A pesar de que el grupo LNHV+VEH (n=2), tiene un número de muestra que no suficientemente grande para hacer el test de normalidad, se toma en cuenta como si pasaran el test de normalidad porque se ha validado con otras investigaciones de nuestro equipo de trabajo. Sin embargo, nuestros datos experimentales son suficientes para observar diferencias estadísticamente significativas, además el uso del modelo animal de LNHV se validado, por parte de nuestro equipo de trabajo como por otros grupos de investigación durante décadas.

Una molécula que podría estar relacionada con los efectos de los antipsicóticos atípicos sobre la neuroplasticidad es el óxido nítrico. El óxido nítrico es un gas lipofílico de vida media corta de 5-30 segundos sin una molécula receptora específica, considerado como un radical libre y su molécula precursora es la L-arginina; en el SNC actúa como mensajero celular. Puede relacionarse a la plasticidad al tener un mecanismo de acción básico a nivel presináptico en la regulación que ejerce al modular la liberación de neurotransmisores como el glutamato y dopamina, mediante la activación de la guanilato ciclasa, para sintetizar GMP cíclico. Al ser altamente reactivo, su síntesis y actividad debe

permanecer en un rango fisiológico controlado para ser funcional, por ello hay que tomar en cuenta su efecto como radical libre ya que al interactuar con moléculas como el radical superóxido para formar peróxido de nitrito y, tanto éste como el óxido nítrico, en altas concentraciones y alta presión respectivamente, pueden dañar la membrana celular y mitocondrial, para producir estrés oxidativo, daño y/o muerte celular (Talavera-Cuevas et al., 2003) lo cual podría estar alterando la plasticidad. Se ha evidenciado un aumento de los niveles de óxido nítrico en la CPF, corteza occipital y estriado inducido por LNHV en ratas pospúberes. La clozapina y la risperidona no solo revierten los niveles anormales de óxido nítrico en la CPF y el NAcc, también mejoran la plasticidad neuronal de estas regiones en ratas con LNHV (Bringas et al., 2012; Tendilla-Beltrán, Meneses-Prado, et al., 2019; Tendilla-Beltrán, Coatl-Cuaya, et al., 2021). Lo cual podría estar implicado también en la Au1 y Ent, ya que se sugiere que los niveles de óxido nítrico son importantes para el desarrollo de efectos conductuales y neuroquímicos similares a la esquizofrenia.

A pesar de que se ha demostrado consistentemente que los antipsicóticos regulan la concentración de óxido nítrico (Bringas et al., 2012), no se ha demostrado que esto se deba a una isoforma específica de la enzima que lo sintetiza (óxido nítrico sintasa: NOS). La actividad de la NOS inducible (iNOS) es potenciada por citocinas pro-inflamatorias, sugiriendo que esta isoforma de la NOS podría ser la causante del aumento del óxido nítrico en el cerebro de las ratas con LNHV. Sin embargo no se han encontrado aumentos en los niveles proteicos de iNOS en las ratas con LNHV (Tendilla-Beltrán, Meneses-Prado, et al., 2019; Tendilla-Beltrán, Coatl-Cuaya, et al., 2021). Lo que sugiere que otras moléculas están involucradas en su desregulación.

9. Conclusiones

1. La LNHV genera alteraciones en la densidad de las espinas dendríticas en la capa III y V de la Au1 y en las capa III y V de la Ent en ratas adultas.
2. La LNHV genera alteraciones en la morfología de las espinas dendríticas en zonas temporales al disminuir el porcentaje relativo de espinas tipo hongo y al aumentar el porcentaje relativo de espinas tipo gruesa en capa III y V de la Au1 y Ent.
3. La administración de OLZ por 21 días a ratas con LNHV incrementa la densidad de espinas dendríticas de neuronas piramidales de las capas III y V de la Au1 y de la Ent.
4. La administración de OLZ por 21 días tiene efectos en la morfología de las espinas dendríticas al aumentar el porcentaje relativo de espinas tipo hongo y disminuir las espinas tipo gruesas en la capa III y de la Au1 y Ent. No obstante aumenta el porcentaje relativo de espinas tipo hongo y gruesa en la capa V de la Au1 y Ent.

10. Perspectivas

- Estudiar los efectos de LNHV y de la OLZ en la neuroplasticidad de espinas dendríticas de la Au1 y Ent en ratas hembras para determinar si existen variaciones, con los resultados de este estudio, entre sexo.
- Estudiar si hay alteraciones en la expresión de genes de citoesqueleto, específicamente asociados a la actina, genes de receptores de glutamato, genes involucrados en diferenciación y proliferación celular, relacionada a la excesiva poda sináptica y en ratas con LNHV, para comenzar a entender qué está causando los cambios en el número y morfología de las espinas dendríticas hallados en este trabajo. Después determinar si el tratamiento con OLZ tiene un efecto sobre la expresión de los genes de interés.
- Realizar estudios de farmacogenómica, mediante estudios de asociación de todo el genoma como secuenciación y bioinformática, porque hay pacientes que tienen dificultades con el tratamiento en cuanto a la respuesta clínica hipoactiva o hiperactiva del fármaco y/o los efectos secundarios. Se propone genotipar cientos de miles de SNP en el genoma de pacientes con esquizofrenia para estudiar variantes genéticas que codifican a proteínas que podrían estar implicado como rasgo poligénico complejo de dos aspectos de la acción de los antipsicóticos: factores genéticos farmacodinámicos (receptores de neurotransmisores como dopamina y serotonina) y factores farmacocinéticos (como enzimas metabolizadoras del citocromo p450).
- Estudiar con microarreglos de cDNA y PCR en tiempo real para evaluar cuantitativamente la expresión de los genes en distintas zonas corticales implicadas en la actividad de la OLZ, para determinar si el tratamiento crónico con OLZ puede inducir alteraciones en la expresión de genes el cerebro implicados en el metabolismo de la misma y sus posibles afectaciones en la neurotransmisión, plasticidad sináptica y proteólisis.
- Utilizar técnicas con marcadores fluorescentes, específicamente colorantes fluorescente de membrana celular y de proteínas de la densidad postsináptica la cual se ve involucrada en el desarrollo de la arborización dendrítica, formación y maduración tanto de espinas dendríticas y del desarrollo de sinapsis

glutamatérgicas. Para determinar si los cambios morfológicos se asocian a cambios moleculares específicos en la densidad postsináptica y si hay algún tipo de alteración que interfiera en la plasticidad neuronal y por ende, en la conducta asociada a las ratas con LNHV.

11. Referencias

- Akil, M., & Lewis, D. (1994). *The distribution of tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers in the human entorhinal cortex*. *Neuroscience*.
- Akil, M., & Lewis, D. A. (1997). Cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *154*(7), 1010–1012. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.7.1010>
- Alquicer, G., Morales-Medina, J. C., Quirion, R., & Flores, G. (2008). Postweaning social isolation enhances morphological changes in the neonatal ventral hippocampal lesion rat model of psychosis. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *35*(2), 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2007.10.001>
- Altshuler, L. L., Bartzokis, G., Grieder, T., Curran, J., Jimenez, T., Leight, K., Wilkins, J., Gerner, R., & Mintz, J. (2000). An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *48*(2), 147–162. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00836-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00836-2)
- Alvarez, V. A., & Sabatini, B. L. (2007). Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines. *Annual Review of Neuroscience*, *30*, 79–97. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094222>
- Amateau, S. K., & McCarthy, M. M. (2002). A novel mechanism of dendritic spine plasticity involving estradiol induction of prostaglandin-E2. *Journal of Neuroscience*, *22*(19), 8586–8596. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-19-08586.2002>
- Apam, D. (2018). *Análisis del efecto de la olanzapina sobre la conducta y la morfología de regiones límbico-corticales en un modelo animal relacionado con la esquizofrenia*. [Tesis de licenciatura, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla]. Repositorio Institucional de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
- Arnold, S. E. (1997). The medial temporal lobe in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *9*(3), 460–470. <https://doi.org/10.1176/jnp.9.3.460>
- Arnold, S. E., Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W., & Damasio, A. R. (1991). Some Cytoarchitectural Abnormalities of the Entorhinal Cortex in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *48*, 625–632. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810310043008>
- Arnold, S. E., Ruschinsky, D. D., & Han, L. (1997). Further Evidence of Abnormal Cytoarchitecture of the Entorhinal Cortex in Schizophrenia Using Spatial Point Pattern Analyses. *Biol Psychiatry*, *42*, 639–647.
- Ayano, G. (2016). Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. *Journal of Mental Disorders and Treatment*, *2*(2), 2–5. <https://doi.org/10.4172/2471-271x.1000120>
- Bahena-Trujillo, R., Flores, G., & Arias Montaña, J. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev. Bioméd. (México)*, *11*(1), 39–60. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v11i1.218>
- Barbosa, L., & Bernardo, M. (2015). Use of olanzapine in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. *Psiquiatría Biológica*, *23*(1), 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2015.10.008>
- Bird, E. D., Spokes, E. G., Iversen, L. L., Taylor, M. A., Farley, I. J., Price, K. S., McCullough, E., Deck, J. H. N., Hordynski, W., & Hornykiewicz, O. (1979). Brain norepinephrine and dopamine in schizophrenia. *Science*, *204*(4388), 93–94. <https://doi.org/10.1126/science.432632>
- Borelli, C., & Solari, H. (2020). Schizophrenia is a psychiatric disorder that affects approximately 1% of people worldwide. *JAMA Psychiatry*, *322*(13), 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Bosch, M., & Hayashi, Y. (2012). Structural plasticity of dendritic spines. *Current Opinion in Neurobiology*, *22*, 383–388. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.002>
- Boyle, K. R., McKay, G., Fisher, M., & McKay, G. (2014). Olanzapine. *Practical Diabetes*, *31*(7), 304–306.
- Bringas, M. E., Morales-Medina, J. C., Flores-Vivaldo, Y., Negrete-Díaz, J. V., Aguilar-Alonso, P., León-Chávez, B. A., Lazcano-Ortiz, Z., Monroy, E., Rodríguez-Moreno, A., Quirion, R., & Flores, G. (2012). Clozapine administration reverses behavioral, neuronal, and nitric oxide disturbances in the neonatal ventral hippocampus rat. *Neuropharmacology*, *62*(4), 1848–1857. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.12.008>
- Buckley, P. F., & Gaughran, F. (2014). *Treatment-Resistant Schizophrenia*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-45257-4>

- Bustamante, E. (2007). *El sistema nervioso: desde las neuronas hasta el cerebro humano*. Editorial Universidad de Antioquia.
- Caballero, F. e, Fresán, A. ., Palacios, J. J. ., & Rodríguez-Verdugo, S. . (2007). Minor physical anomalies and schizophrenia [Anomalías físicas menores y esquizofrenia]. *Salud Mental*, 30(5), 12–19. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-37049012650&partnerID=40&md5=977f4ca62f5fb6dfd9d06031c3252755>
- Callaghan, J. T., Bergstrom, R. F., Ptak, L. R., & Beasley, C. M. (1999). Olanzapine. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile John. *Clinical Pharmacokinetics*, 37(3), 177–193. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.11.212>
- Carpenter, W. T., & Koenig, J. I. (2008). The Evolution of Drug Development in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 33(9), 2061–2079. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301639>.The
- Castillo-Martell, H. (2016). Impacto de la Esquizofrenia en la Calidad de Vida y Desarrollo Humano de Pacientes y Familias de una Institución de Atención en Salud Mental de la Ciudad de Lima. *Revista ANALES DE SALUD MENTAL*, 30(2), 9–27. <http://www.insm.gob.pe/ojsinsm/index.php/Revista1/article/view/1/1>
- Chambers, A., Moore, J., McEvoy, J. P., & Levin, E. D. (1996). Cognitive effects of neonatal hippocampal lesions in a rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 15(6), 587–594. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(96\)00132-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(96)00132-7)
- Chidambaram, S. B., Rathipriya, A. G., Bolla, S. R., Bhat, A., Ray, B., Mahalakshmi, A. M., Manivasagam, T., Thenmozhi, A. J., Essa, M. M., Guillemain, G. J., Chandra, R., & Sakharkar, M. K. (2019). Dendritic spines: Revisiting the physiological role. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 92, 161–193. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.01.005>
- Cho, M., Lee, T. Y., Kwak, Y. Bin, Yoon, Y., Kim, M., & Kwon, J. (2019). Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: A meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 53(8), 742–759. <https://doi.org/10.1177/0004867419835028>
- Citrome, L. (2011). Treatment-refractory schizophrenia: What is it and what has been done about it? *Neuropsychiatry*, 1(4), 325–347. <https://doi.org/10.2217/npv.11.35>
- Citrome, L., & Volavka, J. (2002). Optimal dosing of atypical antipsychotics in adults: A review of the current evidence. *Harvard Review of Psychiatry*, 10(5), 280–291. <https://doi.org/10.1080/10673220216279>
- Crupi, R., Impellizzeri, D., & Cuzzocrea, S. (2019). Role of metabotropic glutamate receptors in neurological disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12(20), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00020>
- Damadzic, R., Bigelow, L. B., Krimer, L. S., Goldenson, D. A., Saunders, R. C., Kleinman, J. E., & Herman, M. M. (2001). A quantitative immunohistochemical study of astrocytes in the entorhinal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and major depression: Absence of significant astrocytosis. *Brain Research Bulletin*, 55(5), 611–618. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(01\)00529-9](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(01)00529-9)
- Dierks, T., Linden, D. E., Jandl, M., Formisano, E., Goebel, R., Lanfermann, H., & Singer, W. (1999). Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*. 22(3), 615–621
- Dolorfo, C. L., & Amaral, D. G. (1998). Entorhinal cortex of the rat: Topographic organization of the cells of origin of the perforant path projection to the dentate gyrus. *Journal of Comparative Neurology*, 398, 25–48. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19980817\)398:1<25::AID-CNE3>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19980817)398:1<25::AID-CNE3>3.0.CO;2-B)
- Dorph-Petersen, K., Delevich, K., Marcsisin, M., Zhang, W., Sampson, A., Gundersen, H., Lewis, D., & Seewt, R. (2009). Pyramidal Neuron Number in Layer 3 of Primary Auditory Cortex of Subjects with Schizophrenia. *Brain Research*, 1245, 42–57. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.019>.Pyramidal
- Duggal, H. S., Gates, C., & Pathak, P. C. (2004). Divalproex Versus Valproate in Patients with Bipolar Disorder [2]. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24(2), 234–235. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000117429.05703.5f>
- Duggan, L., Fenton, M., Rathbone, J., Dardennes, R., El-Dosoky, A., & Indran, S. (2005). Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001359.pub2>
- Falkai, P., Bogerts, B., & Rozumek, M. (1988). Limbic pathology in schizophrenia: The entorhinal region-a

- morphometric study. *Biological Psychiatry*, 24(5), 515–521. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(88\)90162-X](https://doi.org/10.1016/0006-3223(88)90162-X)
- Falkai, P., Schneider-Axmann, T., & Honer, W. G. (2000). Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: Quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biological Psychiatry*, 47(11), 937–943. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00250-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00250-4)
- Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of Schizophrenia, revisited. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 528–548. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn187>
- Flores, G., Alquicer, G., Silva-Gómez, A. B., Zaldivar, G., Stewart, J., Quirion, R., & Srivastava, L. K. (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), 463–470. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.02.021>
- Flores, G., Barbeau, D., Quirion, R., & Srivastava, L. K. (1996). Decreased binding of dopamine D3 receptors in limbic subregions after neonatal bilateral lesion of rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 16(6), 2020–2026. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-06-02020.1996>
- Flores, G., Wood, G. K., Liang, J. J., Quirion, R., & Srivastava, L. K. (1996). Enhanced amphetamine sensitivity and increased expression of dopamine D2 receptors in postpubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 16(22), 7366–7375. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-22-07366.1996>
- Fulton, B., & Goa, K. L. (1997). Olanzapine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs*, 53(2), 281–298. <https://doi.org/10.2165/00003495-199753020-00007>
- Gautam, S., Gaur, N., Gaur, M., Sharma, P., Dadheech, G., & Mishra, S. (2008). The biochemical womb of schizophrenia: A review. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 23(4), 307–327. <https://doi.org/10.1007/s12291-008-0071-x>
- Gejman, P. V., & Sanders, A. R. (2012). La Etiología de la Esquizofrenia. *Medicina (Argentina)*, 72(3), 227–234.
- Geyer, M., & Moghaddam, B. (2002). Animal models relevant to schizophrenia disorders. In *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress* (pp. 689–701). http://www.acnp.org/Docs/G5/CH50_689-702.pdf
- Glausier, J. R., & Lewis, D. A. (2013). Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience*, 251, 90–107. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.044>.Dendritic
- Gómez, C., Hernández, G., Rojas, A., Santacruz, H., Uribe, M. (2008). *Psiquiatría clínica: diagnóstico y tratamiento en niños, adolescentes y adultos* (3.ª ed.). Panamericana
- Graff-Guerrero, A., Apiquian, R., Fresan, A., & García-Anaya, M. (2001). Eerspectiva neurobiológica de la esquizofrenia. *Salud Mental*, 24(6), 36–42.
- Gu, J., & Zheng, J. Q. (2009). Microtubules in Dendritic Spine Development and Plasticity. *The Open Neuroscience Journal*, 3, 128–133. <https://doi.org/10.2174/1874082000903020128>.Microtubules
- Harrison, P. J. (1995). On the Neuropathology of Schizophrenia and its Dementia: Neurodevelopmental, Neurodegenerative, or Both? *Neurodegeneration*, 4(1), 289–291. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1990.tb00470.x>
- Hemby, S. E., Ginsberg, S. D., Brunk, B., Arnold, S. E., Trojanowski, J. Q., & Eberwine, J. H. (2002). Gene expression profile for schizophrenia: Discrete neuron transcription patterns in the entorhinal cortex. *Archives of General Psychiatry*, 59(7), 631–640. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.7.631>
- Hernandez-Muela, S., Mulas, F., & Mattos, L. (2004). Functional neuronal plasticity. *Revista de Neurología*, 38, 58–68.
- Hernández-Zamora, E., & Poblano, A. (2014). La vía auditiva: Niveles de integración de la información y principales neurotransmisores. *Gaceta Médica de México*, 150(5), 450–460.
- Holtmaat, A., & Svoboda, K. (2009). Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(9), 647–658. <https://doi.org/10.1038/nrn2699>

- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Insausti, R., Herrero, M. T., & Witter, M. P. (1997). Entorhinal cortex of the rat: Cytoarchitectonic subdivisions and the origin and distribution of cortical efferents. *Hippocampus*, 7, 146–183. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1997\)7:2<146::AID-HIPO4>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1997)7:2<146::AID-HIPO4>3.0.CO;2-L)
- Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468, 187–193. <https://doi.org/10.1038/nature09552>
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12, 271–287. https://doi.org/10.1007/978-3-030-47114-9_2
- Jablensky, A., McNeil, T. F., & Morgan, V. A. (2017). Barbara Fish and a Short History of the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 43(6), 1158–1163. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx094>
- Jakob, H., & Beckmann, H. (1986). Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *Journal of Neural Transmission*, 65(3–4), 303–326. <https://doi.org/10.1007/BF01249090>
- Janicak, P. G., Marder, S. R., & Goldman, M. (2014). *Schizophrenia: Recent Advances in Diagnosis and Treatment*. Springer Publishing.
- Jara, N., & Délano, P. H. (2014). Avances en corteza auditiva Advances in auditory cortex. *Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*, 74, 249–258.
- Javitt, D. C., & Sweet, R. A. (2015). Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features. *Nature Reviews. Neuroscience*, 16(9), 535–550. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Jaworski, J., Kapitein, L. C., Gouveia, S. M., Dortland, B. R., Wulf, P. S., Grigoriev, I., Camera, P., Spangler, S. A., Di Stefano, P., Demmers, J., Krugers, H., Defilippi, P., Akhmanova, A., & Hoogenraad, C. C. (2009). Dynamic Microtubules Regulate Dendritic Spine Morphology and Synaptic Plasticity. *Neuron*, 61(1), 85–100. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.013>
- Jayaram, M. B., Hosalli, P. M., & Stroup, T. S. (2007). Risperidone versus olanzapine for treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33(6), 1274–1276. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm101>
- Jones, C., Watson, D., & Fone, K. (2011). Animal models of schizophrenia. *British Journal of Pharmacology*, 164(4), 1162–1194. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01386.x>
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., Van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(December). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kandel, E., Schwartz, J. H., Jessell, T., Siegelbaum, S., & Hudspeth, A. (2013). *Principles of neural Science* (5th ed.).
- Kapur, S., & Remington, G. (1996). Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153(4), 466–476. <https://doi.org/doi:10.1176/ajp.153.4.466>
- Kapur, S., Zipursky, R. B., Remington, G., Jones, C., Dasilva, J., Wilson, A. A., & Houle, S. (1998). 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: A PET investigation. *American Journal of Psychiatry*, 155(7), 921–928. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.7.921>
- Kerwin, R. W., & Murray, R. M. (1992). A developmental perspective on the pathology and neurochemistry of the temporal lobe in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 7(1), 1–12. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(92\)90067-F](https://doi.org/10.1016/0920-9964(92)90067-F)
- Khazipov, R., Zaynutdinova, D., Ogievetsky, E., Mitrukhnina, O., Manent, J., Represa, A. (2014). Atlas of the developing rat brain in stereotaxic coordinates. International Associated Laboratory “Developmental Neurobiology”. <https://www.ial-developmental-neurobiology.com/images/atlas/Atlas-p7.pdf>
- Kolb, B., & Whishaw, I. (2009). *Fundamentals of human neuropsychology* (6a ed.). Worth Publishers.
- Kompus, K., Falkenberg, L. E., Bless, J. J., Johnsen, E., Kroken, R. A., Kråkvik, B., Larøi, F., Løberg, E. M., Vedul-Kjelsås, E., Westerhausen, R., & Hugdahl, K. (2013). The role of the primary auditory cortex in the neural mechanism of auditory verbal hallucinations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00144>
- Kovalenko, S., Bergmann, A., Schneider-Axmann, T., Ovary, I., Majtenyi, K., Havas, L., Honer, W. G., Bogerts, B., &

- Falkai, P. (2003). Regio entorhinalis in Schizophrenia: More Evidence for Migrational Disturbances and Suggestions for a New Biological Hypothesis. *Pharmacopsychiatry*, 36, 158–161. <https://doi.org/10.1055/s-2003-45124>
- Krimer, L. S., Herman, M. M., Saunders, R. C., Boyd, J. C., Hyde, T. M., Carter, J. M., Kleinman, J. E., & Weinberger, D. R. (1997). A qualitative and quantitative analysis of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 7, 732–739. <https://doi.org/10.1093/cercor/7.8.732>
- Lazcano, Z., Solis, O., Díaz, A., Brambila, E., Aguilar-Alonso, P., Guevara, J., & Flores, G. (2015). Dendritic morphology changes in neurons from the ventral hippocampus, amygdala and nucleus accumbens in rats with neonatal lesions into the prefrontal cortex. *Synapse*, 69(6), 314–325. <https://doi.org/10.1002/syn.21815>
- Li, A., Ji, S., Yue, W., Yan, H., Dong, F., Ruan, C., Li, W., Lu, W., Zhang, D., & Wang, C. (2018). Development of a population pharmacokinetic model of olanzapine for Chinese health volunteers and patients with schizophrenia. *BMJ Open*, 8, 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020070>
- Li, S., Ma, L., Wang, Y., Wang, X., Li, Y., & Qin, L. (2018). Auditory steady-state responses in primary and non-primary regions of the auditory cortex in neonatal ventral hippocampal lesion rats. *Plos One*, 13(2), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192103>
- Lieberman, J. A., Bymaster, F. P., Meltzer, H. Y., Ariel, Y., Duncan, G. E., Marx, C. E., Aprille, J. R., Donard, S., Li, X., Mahadik, S. P., Duman, R. S., Porter, J. H., Modica-napolitano, J. S., Newton, S. S., & Csernansky, J. G. (2008). Antipsychotic Drugs: Comparison in Animal Models of Efficacy, Neurotransmitter Regulation, and Neuroprotection. *Pharmacological Reviews*, 60(3), 358–403. <https://doi.org/10.1124/pr.107.00107>.Antipsychotic
- Lieberman, J. A., Stroup, S., McEvoy, J., Swartz, M., Rosenheck, R., Perkins, D., Keefe, R., Davis, S., Davis, C., Lebowitz, B., Severe, J., & Hsiao, J. (2005). Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 353(12), 225–237.
- Lipska, B. K. (2002). Neonatal disconnection of the rat hippocampus: a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 4(4), 361–367.
- Lipska, B. K., Halim, N. D., Segal, P. N., & Weinberger, D. R. (2002). Effects of Reversible Inactivation of the Neonatal Ventral Hippocampus on Behavior in the Adult Rat. *The Journal of Neuroscience*, 22(7), 2835–2842.
- Lipska, B. K., Jaskiw, G. E., & Weinberger, D. R. (1993). Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: A potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 9(1), 67–75. <https://doi.org/10.1038/npp.1993.44>
- Lipska, B. K., Khaing, Z. Z., Weickert, C. S., & Weinberger, D. R. (2001). BDNF mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex: Effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotic drugs. *European Journal of Neuroscience*, 14(1), 135–144. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2001.01633.x>
- Lipska, B. K., & Weinberger, D. R. (1993). Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviors in the rat. *Developmental Brain Research*, 75(2), 213–222. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00261-Z](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00261-Z)
- Lipska, B. K., & Weinberger, D. R. (2000). To model a psychiatric disorder in animals: Schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology*, 23(3), 223–239. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00137-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00137-8)
- Lundin, L., & Flyckt, L. (2015). Schizofreni förr och nu - Synen på långtidsprognos har varierat. *Lakartidningen*, 112.
- MacDonald, M. L., Garver, M., Newman, J., Sun, Z., Kannarkat, J., Salisbury, R., Glausier, J., Ding, Y., Lewis, D. A., Yates, N., & Sweet, R. A. (2019). Synaptic Proteome Alterations in the Primary Auditory Cortex of Individuals with Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 77(1), 86–95. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2974>
- Marcotte, E. R., Pearson, D. M., & Srivastava, L. K. (2001). Animal models of schizophrenia: A critical review. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 26(5), 395–410.
- Marín, O. (2016). Developmental timing and critical windows for the treatment of psychiatric disorders. *Nature Medicine*, 22(11), 1229–1238. <https://doi.org/10.1038/nm.4225>
- Marquis, J.-P., Goulet, S., & Doré, F. Y. (2006). Neonatal lesions of the ventral hippocampus in rats lead to prefrontal cognitive deficits at two maturational stages. *Neuroscience*, 140(3), 759–767. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.02.048>

- Marquis, J.-P., Goulet, S., & Doré, F. Y. (2008). Neonatal ventral hippocampus lesions disrupt extra-dimensional shift and alter dendritic spine density in the medial prefrontal cortex of juvenile rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, *90*, 339–346. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.04.005>
- Mauri, M. C., Paletta, S., Maffini, M., Colasanti, A., Dragogna, F., & Di Pace, C. (2014). Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: An update. *EXCLI Journal*, *13*, 1163–1191. http://www.excli.de/vol13/Mauri_13102014_proof.pdf%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014834064
- McKinney, B. C., MacDonald, M. L., Newman, J. T., Shelton, M. A., DeGiosio, R. A., Kelly, R. M., Fish, K. N., Sampson, A. R., Lewis, D. A., & Sweet, R. A. (2019a). Density of small dendritic spines and microtubule-associated-protein-2 immunoreactivity in the primary auditory cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *44*(6), 1055–1061. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0350-7>
- McKinney, B. C., MacDonald, M. L., Newman, J. T., Shelton, M. A., DeGiosio, R. A., Kelly, R. M., Fish, K. N., Sampson, A. R., Lewis, D. A., & Sweet, R. A. (2019b). Density of small dendritic spines and microtubule-associated-protein-2 immunoreactivity in the primary auditory cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *44*(6), 1055–1061. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0350-7>
- Medina, M. & Escobar, B. (2004). Plasticidad neural y su relación con el sistema de transportadores de glutamato. *Revista Colombiana de Psiquiatría*
- Medina-Mora, M. E., Borges, G., Lara Muñoz, C., Benjet, C., Blanco Jaimes, J., Fleiz Bautista, C., Villatoro Velázquez, J., Rojas Guiot, E., Zambrano Ruíz, J., Casanova Rodas, L., & Aguilar-Gaxiola, S. (2003). Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de-Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental*, *26*(4), 1–16.
- Medina-Mora, M. E., Sarti, E., & Real, T. (2015). *La depresión y otros trastornos psiquiátricos. Documento de postura* (Intersistemas (ed.)).
- Miyamoto, Y., & Nitta, A. (2014). Behavioral phenotypes for negative symptoms in animal models of schizophrenia. *Journal of Pharmacological Sciences*, *126*, 310–320. <https://doi.org/10.1254/jphs.14R02CR>
- Montes De Oca, M. B., & Saviñón Tirado, J. A. (2005). Olanzapina vs. risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia. Revisión de estudios. *Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*, *38*(3), 107–110.
- Mørch-Johnsen, L., Nesvåg, R., Jørgensen, K. N., Lange, E. H., Hartberg, C. B., Haukvik, U. K., Kompus, K., Westerhausen, R., Osnes, K., Andreassen, O. A., Melle, I., Hugdahl, K., & Agartz, I. (2017). Auditory cortex characteristics in schizophrenia: Associations with auditory hallucinations. *Schizophrenia*, *43*(1), 75–83. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw130>
- Moyer, C., Delevich, K., Fish, K., Asafu-Adjei, J., Sampson, A., Dorph-Petersen, K.-A., Lewis, D. A., & Sweet, R. A. (2012). Reduced Glutamate Decarboxylase 65 Protein Within Primary Auditory Cortex Inhibitory Boutons in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *72*(9), 734–743. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 135398745, Olanzapine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Olanzapine>
- Instituto Nacional de la Salud Mental. (2015). **La esquizofrenia**. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Institutos Nacionales de Salud. <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/la-esquizofrenia>
- Organización Mundial de la Salud: El contexto de la salud mental. (2005). *Conjunto de guías sobre servicios y políticas de salud mental*. Editores Médicos, SA.
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2019, 4 de octubre). *Esquizofrenia*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- Osser, D. N., Najarian, D. M., & Dufresne, R. L. (1999). Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *The Journal of clinical psychiatry*, *60*(11), 767–770. <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n1109>
- Owen, F., Crow, T. J., Poulter, M., Cross, A. J., Longden, A., & Riley, G. J. (1978). Increased D₂ dopamine-receptor sensitivity in schizophrenia. *The Lancet*, *312*(8083), 223–226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)91740-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)91740-3)
- Owen, M., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. *The Lancet*, *388*(10039), 86–97.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)

- Parker, E. M., & Sweet, R. A. (2018). Stereological assessments of neuronal pathology in auditory cortex in schizophrenia. *Frontiers in Neuroanatomy*, *11*(131), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00131>
- Paxinos, G, Watson, C. (2007). The rat brain in stereotaxic coordinates (6ta edición). Academic Press, San Diego
- Pilla, V., Kozielska, M., Suleiman, A. A., Johnson, M., Vermeulen, A., Liu, J., De Greef, R., Groothuis, G. M. M., Danhof, M., & Proost, J. H. (2013). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia: Part II: The use of subscales of the PANSS score. *Schizophrenia Research*, *146*(1–3), 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.010>
- Pino, O., Guílera, G., Gómez-Benito, J., Najas-García, A., Rufián, S., & Rojo, E. (2014). Neurodevelopment or neurodegeneration: Review of theories of schizophrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *42*(4), 185–195.
- Rehn, A. E., & Rees, S. M. (2005). Investigating the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *32*(9), 687–696. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04257.x>
- Rodríguez. A. (2021). *Dopamina y serotonina: dos neuromoduladores del comportamiento desde el nematodo Caenorhabditis elegans a humano* [Tesis de doctorado, Universidad de Córdoba]. Repositorio Institucional de la Universidad de Córdoba
- Romero-Pimentel, A. L., Vázquez-Roque, R. A., Camacho-Abrego, I., Hoffman, K. L., Linares, P., Flores, G., & Manjarrez, E. (2014). Histological correlates of N40 auditory evoked potentials in adult rats after neonatal ventral hippocampal lesion: Animal model of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *159*(2–3), 450–457. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.009>
- Ruiz-Saiz, J., de la Vega Sanchez, D. C., & Sánchez Páez, P. (2010). Bases neurobiológicas de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud*, *21*(3), 235–254. <https://doi.org/10.5093/cl2010v21n3a3>
- Sacchetti, E., Vita, A., Siracusano, A., & Fleischhacker, W. (2014). *Adherence to antipsychotics in schizophrenia*. Springer Publishing.
- Sakai, J. (2020). How synaptic pruning shapes neural wiring during development and, possibly, in disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *117*(28), 16096–16099. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010281117>
- Sams-Dodd, F., Lipska, B. K., & Weinberger, D. R. (1997). Neonatal lesions in the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology*, *132*(3), 303–310. <https://doi.org/10.1007/s002130050349>
- Sandner, G., Angst, M.-J., Guiberteau, T., Guignard, B., & Brasse, D. (2010). MRI and X-ray scanning images of the brain of 3-, 6- and 9-month-old rats with bilateral neonatal ventral hippocampus lesions. *NeuroImage*, *53*(1), 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.007>
- Sandoval, J. & Richard, M. (2005). *La salud mental en México*. <http://www.diputados.gob.mx/sedia/sia/dir/dps/DPS-ISS-03-05.pdf>
- Selvaraj, S., Arnone, D., Cappai, A., & Howes, O. (2014). Alterations in the serotonin system in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *45*, 233–245. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.005>
- Shelton, M. A., Newman, J. T., Gu, H., Sampson, A. R., Fish, K. N., MacDonald, M. L., Moyer, C. E., ViBitetto, J. V., Dorph-Petersen, K.-A., Penzes, P., Lewis, D. A., & Sweet, R. A. (2015). Loss of Microtubule-Associated Protein 2 Immunoreactivity Linked to Dendritic Spine Loss in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *78*(6), 374–385. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.029>
- Sierra, A., Camacho-Abrego, I., Escamilla, C., Negrete-Díaz, J. V., Rodríguez-Sosa, L., & Flores, G. (2009). Plataforma económica para cirugía estereotáxica en rata neonata. *Revista de Neurología*, *48*(03), 141–146. <https://doi.org/10.33588/rn.4803.2008571>
- Silva-Gómez, A. B., Bermudez, M., Quirion, R., Srivastava, L. K., Picazo, O., & Flores, G. (2003). Comparative behavioral changes between male and female postpubertal rats following neonatal excitotoxic lesions of the ventral hippocampus. *Brain Research*, *973*(2), 285–292. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)02537-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)02537-X)

- Solis, O., Vázquez-Roque, R. A., Camacho-Abrego, I., Gamboa, C., De La Cruz, F., Zamudio, S., & Flores, G. (2009). Decreased dendritic spine density of neurons of the prefrontal cortex and nucleus accumbens and enhanced amphetamine sensitivity in postpubertal rats after a neonatal amygdala lesion. *Synapse*, 63(12), 1143–1153. <https://doi.org/10.1002/syn.20697>
- Sonnenschein, S. F., & Grace, A. A. (2020). Insights on current and novel antipsychotic mechanisms from the MAM model of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 163. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.05.009>
- Speed, N. (2010). The Role of Insulin Signaling on Dopamine Transporter Trafficking [Tesis de doctorado, Universidad Vanderbilt]. Archivo digital.
- Sundar, P. S., Chowdhury, C., & Kamarthi, S. (2021). Evaluation of human ear anatomy and functionality by axiomatic design. *Biomimetics*, 6(31), 1–14. <https://doi.org/10.3390/biomimetics6020031>
- Sweet, R. A., Bergen, S. E., Sun, Z., Marcsisin, M. J., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2007). Anatomical Evidence of Impaired Feedforward Auditory Processing in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 61(7), 854–864. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.033>
- Sweet, R. A., Bergen, S. E., Sun, Z., Sampson, A. R., Pierri, J. N., & Lewis, D. A. (2004). Pyramidal cell size reduction in schizophrenia: Evidence for involvement of auditory feedforward circuits. *Biological Psychiatry*, 55(12), 1128–1137. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.03.002>
- Sweet, R. A., Pierri, J. N., Auh, S., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (2003). Reduced pyramidal cell somal volume in auditory association cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 28, 599–609. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300120>
- Talamini, L. M., Koch, T., Ter Horst, G. J., & Korf, J. (1998). Methylazoxymethanol acetate-induced abnormalities in the entorhinal cortex of the rat; parallels with morphological findings in schizophrenia. *Brain Research*, 789(2), 293–306. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)00020-1](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)00020-1)
- Talavera-Cuevas, E., Condes-Lara, M., & Martínez-Lorenzana, G. (2003). Como Mensajero Celular En El Sistema Nervioso Central. *Salud Mental*, 26(2), 42–50.
- Taira, C., Carranza, A., Bertera, F., Höcht, C. (2013). Catecolaminas síntesis metabolismo. Receptores adrenérgicos y dopaminérgicos. En Gómez, H. & Pirkoz, D. (Eds.), *Hipertensión arterial, epidemiología, fisiología, diagnóstico y terapéutica* (pp.94-98). Intermedica
- Tendilla, H. (2021). Efecto de la risperidona sobre la conducta y la patología de espinas dendríticas en ratas con lesión neonatal de hipocampo ventral. [Tesis de doctorado no publicada]. Instituto Politécnico Nacional
- Tendilla-Beltrán, H., Coatl-Cuaya, H., Meneses-Prado, S., Vázquez-Roque, R. A., Brambila, E., Tapia-Rodríguez, M., Martín-Hernández, D., Garcés-Ramírez, L., Madrigal, J. L. M., Leza, J. C., & Flores, G. (2021). Neuroplasticity and inflammatory alterations in the nucleus accumbens are corrected after risperidone treatment in a schizophrenia-related developmental model in rats. *Schizophrenia Research*, 235, 17–28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.07.014>
- Tendilla-Beltrán, H., & Flores, G. (2020). Atypical antipsychotics, more than just an antipsychotic. *Neural Regeneration Research*, 15(8), 1477–1478. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.274337>
- Tendilla-Beltrán, H., Meneses-Prado, S., Vázquez-Roque, R. A., Tapia-Rodríguez, M., Vázquez-Hernández, A. J., Coatl-Cuaya, H., Martín-Hernández, D., MacDowell, K. S., Garcés-Ramírez, L., Leza, J. C., & Flores, G. (2019). Risperidone Ameliorates Prefrontal Cortex Neural Atrophy and Oxidative/Nitrosative Stress in Brain and Peripheral Blood of Rats with Neonatal Ventral Hippocampus Lesion. *Journal of Neuroscience*, 39(43), 8584–8599. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1249-19.2019>
- Tendilla-Beltrán, H., Sanchez-Islas, N. del C., Marina-Ramos, M., Leza, J. C., & Flores, G. (2021). The prefrontal cortex as a target for atypical antipsychotics in schizophrenia, lessons of neurodevelopmental animal models. *Progress in Neurobiology*, 199. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101967>
- Tendilla-Beltrán, H., Vázquez-Roque, R. A., Judith Vázquez-Hernández, A., Garcés-Ramírez, L., & Flores, G. (2019). Exploring the Dendritic Spine Pathology in a Schizophrenia-related Neurodevelopmental Animal Model. *Neuroscience*, 396, 36–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.11.006>
- Thomas, K., & Saadabadi, A. (2020). Olanzapine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Tollefson, G. D., Beasley, C. M., Tran, P. V., Street, J. S., Krueger, J. A., Tamura, R. N., Graffeo, K. A., & Thieme, M.

- E. (1997). Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: Results of an International Collaborative Trial. *American Journal of Psychiatry*, *154*(4), 457–465. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.4.457>
- Tollefson, G. D., & Taylor, C. C. (2000). Olanzapine: Preclinical and clinical profiles of a novel antipsychotic agent. *CNS Drug Reviews*, *6*(4), 303–363. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2000.tb00155.x>
- Tseng, K. Y., Chambers, A. R., & Lipska, B. K. (2009). The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, *204*(2), 195–305. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.039>
- Vázquez-Roque, R. A., Ramos, B., Tecuatl, C., Juárez, I., Adame, A., de la Cruz, F., Zamudio, S., Mena, R., Rockenstein, E., Masliah, E., & Flores, G. (2012). Chronic administration of the neurotrophic agent cerebrolysin ameliorates the behavioral and morphological changes induced by neonatal ventral hippocampus lesion in a rat model of schizophrenia. *Journal of Neuroscience Research*, *90*, 288–306. <https://doi.org/10.1002/jnr.22753>
- Weinberger, D. R., Berman, K. F., Suddath, R., & Torrey, E. F. (1992). Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: A magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *American Journal of Psychiatry*, *149*(7), 890–897. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.7.890>
- Wilson, C., & Terry, A. V. (2010). Neurodevelopmental animal models of schizophrenia: Role in novel drug discovery and development. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses*, *4*(2), 124–137. <https://doi.org/10.3371/CSRP.4.2.4>
- Winship, I. R., Dursun, S. M., Baker, G. B., Balista, P. A., Kandratavicius, L., Maia-de-Oliveira, J. P., Hallak, J., & Howland, J. G. (2019). An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *64*(1), 5–17. <https://doi.org/10.1177/0706743718773728>
- Zhang, S., Wang, J., & Wang, L. (2010). Structural plasticity of dendritic spines. *Frontiers of Biology in China*, *5*(1), 48–58. <https://doi.org/10.1007/s11515-010-0011-z>