

CAMBIOS MORFOLÓGICOS DEL HIPOCAMPO DE RATONES BALB/C EN LOS PRIMEROS DÍAS DE VIDA POSTNATAL.

Dra. Idelvis Quintana Polanco¹, D C. Marta de las Nieves Castro Bosch²

Facultad de Ciencias Médicas 1. Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba

¹Email: idelvis.quintana@sierra.scu.sld.cu

² Email: marta.castro@medired.scu.sld.cu

Resumen

Se realizó un estudio descriptivo transversal de 120 cortes histológicos del hipocampo de ratones BALB/c con el objetivo de describir los cambios morfológicos que ocurren en el cuerno de Ammón y en la fascia dentada en su segundo y décimo día de vida postnatal. Se analizaron con ayuda del microscopio óptico y el empleo del software Image J, se midieron el grosor de la lámina granulosa y piramidal, el área de los núcleos celulares así como la cantidad de células en un área de $1000\mu\text{m}^2$. Para la verificación de cambios morfométricos se empleó la prueba estadística t Student de comparación de medias. Las principales diferencias se evidenciaron en el décimo día con el incremento del grosor de dichas láminas, completándose el limbo infrapiramidal inicialmente corto, la disminución del número de células así como prolongaciones más evidentes con un aumento significativo del área nuclear fundamentalmente en el limbo suprapiramidal de la fascia dentada y en CA3 del cuerno de Ammón; también se destacó la disminución de la celularidad del estrato oriens y de la zona subgranulosa del hilus dentado. Las imágenes de células en mitosis, al igual que las agrupaciones celulares de forma anular numerosas en el segundo día, disminuyeron en el décimo. Se concluye que las transformaciones del hipocampo en estas dos etapas de la vida postnatal ponen de manifiesto signos evidentes de mayor madurez de las neuronas piramidales y granulosas dentadas y una más completa estratificación cortical en sus regiones.

Introducción

El hipocampo es un área del encéfalo anatómicamente ubicada en la parte interna de los lóbulos temporales de los hemisferios cerebrales.^{1,2} Pertenece a la arquicorteza o corteza cerebral primitiva por lo que su estructura histológica difiere de la neocorteza. Es una estructura cerebral que se encuentra implicada en procesos tan

complejos como la memoria anterógrada y espacial y el aprendizaje. Una de las particularidades que lo caracteriza como parte del Sistema nervioso es que su desarrollo no es completo ni estructural ni funcionalmente aún después del nacimiento en los animales inmaduros, grupo al que pertenece el hombre, por lo que existen mecanismos de organización y autoordenamiento que evidencian un intenso desarrollo morfofuncional postnatal del hipocampo.¹

El hipocampo propio comprende el asta o cuerno de Ammón y el giro dentado o fascia dentada. Estas dos regiones corticales se diferencian histológicamente pero se relacionan estrechamente.¹⁻³

La formación hipocampal tiene una organización laminar, ya que sus componentes celulares y conexiones interneuronales se disponen formando estratos que se organizan perpendicularmente al eje mayor del hipocampo, dichas láminas se observan en un corte transversal. Esta organización laminar fue descrita por Cajal (1911)⁴ y luego, modificada por Lorente de Nó(1934)⁵

El cuerno de Ammón tiene una estructura histológica compleja. En su totalidad Cajal⁴ delimitó en él siete estratos: epéndimo, alveus, estrato oriens o de células polimorfos, estrato de células piramidales o lámina piramidal, estrato radiatum o plexiforme interna, estrato lacunosum y estrato molecular o plexiforme externa.²

Su estrato principal: el estrato piramidal está constituido por varias hileras de grandes neuronas piramidales de modo bastante compacto, distinguiéndose varias zonas que han sido denominadas de diferentes formas. Los términos CA₁, CA₂, CA₃ y CA₄ fueron propuestos por Lorente de Nó⁵ teniendo en cuenta la longitud y variabilidad de las pirámides. Por tanto, CA₁ situada a continuación del subículum, es la primera dentro de la región superior, mientras CA₂ que es un área pequeña de transición entre CA₁ y CA₃ constituye el resto de la región superior de Cajal y finalmente, las regiones CA₃ y CA₄ conforman la región inferior. Esta división ha sido de gran utilidad por lo que es la empleada en la literatura.^{2, 3, 6,7}

La fascia dentada se caracteriza por tener una estratificación mucho menos compleja, lo que no le resta importancia dentro de la formación hipocampal. Posee tres estratos que son: molecular o plexiforme externa, estrato de los granos o lámina granulosa y estrato de células polimorfos o hilus dentado.^{1,3}

Su principal estrato es el de los granos: está integrado por dos brazos o prolongaciones llamados limbo suprapiramidal o lateral (LSP) y el otro, infrapiramidal o medial (LIP) unidos por la región curva llamada ápex. Está conformado por un importante número de neuronas de pequeño diámetro, de ahí el nombre de granulosas dentadas, las que se sitúan compactamente formando una lámina curva en forma de U

o V sobre el cuerno de Ammón, que se relaciona marcadamente con CA₄, extremo final del estrato piramidal, por lo que queda virtualmente encerrado o limitado por la ya referida circunvolución.^{8, 9}

Cajal⁴ reconoce en el hilus dentado tres subzonas: la limitante, la media o plexiforme y la de células fusiformes.

La subzona limitante se considera actualmente zona subgranulosa (SGZ), colinda con el estrato de los granos y se ha convertido en la actualidad en una de las más importantes del encéfalo por haberse comprobado la existencia de células troncales capaces de formar nuevas neuronas en cualquier momento de la vida del hombre, siendo considerado uno de los nichos neurogénicos tipificados hasta la fecha derrumbándose el mito de que las neuronas no se regeneran, lo que es de gran impacto en la medicina clínica y regenerativa.¹⁰⁻¹⁵

El análisis de la revisión documental y la construcción del marco conceptual como fundamento teórico de la investigación permitieron evidenciar como **problema científico:** la insuficiencia de los estudios histológicos de la estructura microscópica normal del hipocampo en animales inmaduros en los días iniciales de la vida postnatal limita la comprensión de sus cambios morfogénicos ante las actuales evidencias de su relevancia clínico- patológica.

El objetivo de este trabajo es describir los cambios morfológicos que ocurren en los estratos y células de las regiones del cuerno de Ammón y fascia dentada del hipocampo de ratones BALB/c en el segundo y décimo día de vida posnatal.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal de cortes histológicos del hipocampo de ratones BALB/c en el Laboratorio de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba en el período comprendido desde junio del 2012 a septiembre del 2013, con vistas a la observación de los principales cambios morfológicos que experimenta esta estructura cerebral en los primeros momentos de la vida postnatal lo que se complementó con mediciones morfométricas. Los cortes histológicos del hipocampo fueron obtenidos a partir de una investigación anterior la que fue realizada en 1984 en el laboratorio de Histología de la Facultad de Medicina 1 de esta institución. Los animales sin distinción de sexo se sacrificaron en el transcurso del segundo día (después de 24 y antes de las 48 horas de nacidos) y décimo día de vida postnatal como modelo análogo, dada la semejanza del desarrollo de su sistema nervioso central con el del hombre. Estos investigadores emplearon técnicas y procedimientos correspondientes para la preparación de cortes histológicos del tejido

nervioso empleando la tinción con cresil violeta según Nissl y Galocianina, según Einarson.

El universo de estudio quedó definido por 120 cortes histológicos del hipocampo, 60 de cada una de estas etapas de la vida postnatal los que se tomaron a un espacio de 50 μm entre uno y otro y se demostraron indistintamente con ambas técnicas de tinción.

Los cortes se fotografiaron en un Microscopio óptico triocular OPTTECH modelo B4 y para el estudio morfométrico se le acopló una cámara digital Cannon modelo G11. En cada corte se obtuvieron cinco microfotografías con objetivo de 40 y se amplificaron con un zoom de 5x (por carecer de ocular fotográfico 10x), para una amplificación total de 200 x. Las regiones fotografiadas fueron CA₁, CA₃ y fin de CA₄ del cuerno de Ammón y limbos supra e infrapiramidal de la fascia dentada. Además se obtuvo una microfotografía de una vista panorámica de cada edad (20x).

Para la descripción morfológica de las regiones del hipocampo se empleó la terminología empleada por Lorente de Nó.⁵

Las variables morfométricas utilizadas fueron: grosor de las láminas celulares piramidales y granulosas, cantidad de células en un área de 1000 μm^2 y área nuclear de las pirámides y de las granulosas dentadas. Las mediciones se realizaron con los comandos y opciones del software Image J, versión 1.44 el cual se instaló en una computadora personal Omega Pentium IV.

La información obtenida fue procesada con el paquete estadístico EPIDAT (programa para análisis epidemiológico de datos tabulados de la Organización Panamericana de la Salud, versión 3.1). Se empleó como medida de resumen para variables cuantitativas, la media aritmética o promedio y como prueba estadística, el modelo de distribución t - Student de comparación de medias para un nivel de confianza del 95% y una significación de p menor de 0,005.

Resultados y discusión

Descripción morfológica del hipocampo de ratones BALB/c en el segundo y décimo días de vida postnatal

En los cortes del hipocampo de ratones del segundo día de vida postnatal en vista panorámica se destacó en la región del cuerno de Ammón una lámina piramidal bien definida. Los otros estratos colindantes a esta lámina tienen una población de neuronas más pequeñas pero muy numerosas. La lámina granulosa presenta el LSP ya formado mientras que el LIP es corto y rebasa en poca extensión al ápex, ya que casi toda la

región del hilus hacia donde debe extenderse tiene una gran celularidad (microfotografía 1).

A mayor aumento, la lámina piramidal en CA₁ se observa muy gruesa pero no compactada, sobre todo en su porción más profunda limitante con el estrato oriens. En CA₃ se organiza mejor y por tanto es más estrecha donde presenta entre cinco y siete niveles de células, aunque no está perfectamente constituida, en cambio CA₄ es irregular. En todas las regiones se observan algunas agrupaciones celulares que forman aros, así como imágenes de mitosis. (Microfotografía 2)

En relación con las características de los núcleos de las células de la lámina piramidal no aparecen cambios muy notables entre regiones; así en CA₁, las células tienen un núcleo con cromatina que en algunas neuronas es un solo fragmento adosado a la envoltura nuclear y en otras de ellas forma varios grumos. En CA₃ estas células se caracterizan por tener un núcleo voluminoso de cromatina muy laxa con dos o tres nucléolos y la cromatina en diferentes localizaciones. Las pirámides de CA₄ parecen ser las de mayor tamaño.

Por otra parte las dendritas apicales de las pirámides subyacentes al estrato lacunosum molecular están desarrolladas pero no lo suficiente como para conformar un grueso estrato radiatum. En este estrato hay una población celular no densa con células voluminosas con prolongaciones, por lo que se puede afirmar que son neuronas. Si se contrasta esta poca celularidad con la del estrato oriens nos percatamos que este último tiene abundantes células con núcleos densos, las cuales forman hileras casi paralelas al contorno inferior de la lámina piramidal, sobre todo en CA₃.

En la fascia dentada se observó una lámina granulosa con su LSP constituido por tres o cuatro niveles celulares y el ápex, ambas regiones están definidas pero tienen aspecto irregular. El LIP es corto aunque el fin no se precisa por estar sus células entremezcladas con las del hilus y las del estrato molecular. Posee un importante número de variadas células.

Lo más llamativo en este momento de la vida postnatal es la presencia en la fascia dentada de las ya descritas agrupaciones celulares de forma anular, que son múltiples y en muchas de las cuales se observan células en el interior (microfotografía 3).

Estructuras semejantes son descritas *in vitro* por la literatura, siendo denominadas neuroesferas. Cada una representa la progenie de una única célula madre que ha proliferado, en ellas se encuentran distintos tipos celulares en diferentes estadios de diferenciación, desde células troncales, astrocitos, oligodendrocitos hasta neuronas y

constituyen verdaderos túneles por lo que la autora considera deben facilitar la migración celular.

El hallazgo de estas formaciones a nivel de hipocampo puede quizás reafirmar la denominación dada a la fascia dentada de nicho neurogénico, con células madres que posteriormente migran.^{11, 13, 15,16}. Arbigay¹¹ **expone: "Por otra parte pese a tener evidencia de que los astrocitos podrían ser las células troncales, queda aún el problema de definir claramente a que llamamos "astrocito". Este planteamiento sugiere que quizás se esté llamando como tal a otro tipo celular, lo que requiere de otros estudios, con lo que también concuerda la autora.**

También es llamativa la presencia de vasos sanguíneos de tipo capilar rodeados de células grandes con núcleo vesicular. Las mismas se encontraron en ambos lados de las paredes capilares y algunas forman hileras relacionadas con las paredes de estos vasos.

La vista panorámica de los cortes del hipocampo en el transcurso del décimo día de la vida postnatal permite observar un cuerno de Ammón y una fascia dentada mucho mejor organizados y de mayor extensión que en el segundo día, con poca celularidad en los estratos colindantes a las láminas piramidal y granulosa. Estas láminas se observan más gruesas y sus límites bien definidos (microfotografía 4).

A mayor aumento se distingue en CA₁ una lámina piramidal bien organizada. Las células se disponen de forma más compacta y ordenada. Sus dendritas apicales gruesas y bien desarrolladas transcurren entre los somas de otras neuronas para emerger y constituir el estrato radiatum muy evidente en esta región de CA₁ (microfotografía 5). Suelen observarse las células con formas más típicas piramidales y la emergencia de dendritas basales. En CA₃ se observan las dendritas apicales menos gruesas aunque muy definidas que se bifurcan en la región cercana al límite superior de la lámina piramidal .

En las neuronas de CA₄, se puede observar un grueso axón que se dirige al estrato oriens y al álveo para abandonar el hipocampo a nivel de la fimbria .

En la fascia dentada se hallan conformados ambos limbos de la lámina granulosa entre el estrato molecular e hilus dentado con menor población celular pero en el que se precisan grandes neuronas y sus prolongaciones. A nivel del hilus dentado en su relación con CA₄ se observan muchas neuronas estrechamente asociadas a otras muy pequeñas, esto pudiera representar la relación neurona – célula glial. Las diferentes glías definitivas en el sistema Nervioso Central especialmente los astrocitos mantienen vínculos muy estrechos con los somas neuronales debido a sus importantes funciones.^{11, 15-18}

A nivel del hilus dentado hay grandes células que son más evidentes por encontrarse esta zona menos poblada. En la zona subgranulosa del limbo suprapiramidal se definen perfectamente por tramos los cuerpos de neuronas de aspecto piramidal, parte de los cuales están en la subgranulosa. Algunos trabajos que se refieren a la migración de células desde la zona proliferativa hacia la capa granular relacionan la existencia de estas pirámides con el desplazamiento de futuras células granulosas dentadas hasta su ubicación definitiva dentro de la lámina.^{4, 9,10}

Con la reorganización y reestructuración de los limbos ya no se descubren las formaciones celulares anulares. Se observan pocas imágenes de mitosis. En algunas de estas células granulosas dentadas se observan sus troncos dendríticos. También son frecuentes en los cortes de esta edad las células rodeando a los capilares sanguíneos.

Aspectos morfométricos más relevantes del hipocampo en el segundo y décimo días de vida postnatal

Entre el segundo y el décimo día de la vida postnatal existieron diferencias significativas en cuanto al grosor promedio de las láminas celulares ($p=0,0000$). Como se observa en la tabla 1 en la región del cuerno de Ammón se destaca por su mayor grosor en el segundo día, CA₁ de la lámina piramidal con $67,51 \pm 2,94 \mu\text{m}$ y en el décimo CA₃ con $58,22 \pm 2,67 \mu\text{m}$; no hubo variaciones en CA₄.

La lámina granulosa de la fascia dentada, con sus limbos ya completos al décimo día de la vida postnatal, muestra cambios evidentes en cuanto a grosor el que se incrementa en ambos limbos significativamente con relación al segundo día, así lo muestra la tabla 2

Tabla 1. Grosor (μm) de la lámina piramidal del cuerno de Ammón en las regiones estudiadas en el segundo y décimo día de la vida postnatal.

Región	Segundo día			Décimo día		t	p
	n	Media	DS	Media	DS		
CA1	180	67,51	2,94	57,27	3,33	30,8862	0,0000
CA3	180	52,29	2,87	58,22	2,67	20,2754	0,0000
CA4	120	39,22	2,28	39,20	2,38	0,0697	0,9445

Fuente: datos de la investigación

Tabla 2 Grosor (μm) de la lámina granulosa de la fascia dentada en las regiones estudiadas en el segundo y décimo día de la vida postnatal.

Región	Segundo día			Décimo día		t	p
	n	Media	DS	Media	DS		
LSP	180	30,84	2,26	59,96	3,79	88,420	0,0000
LIP	180	20,42	2,62	51,80	3,54	95,5338	0,0000

Fuente: datos de la investigación

Los núcleos de las pirámides y granulosas dentadas en todas las regiones estudiadas presentaron en el décimo día un área mayor que los del segundo día lo que resultó significativo ($p=0,0000$). En el cuerno de Ammón la mayor área nuclear en el segundo día estuvo representada por las pirámides de CA₄ con $41,33 \pm 3,80 \mu\text{m}^2$ y en el décimo por las de CA₃ con $87,66 \pm 5,08 \mu\text{m}^2$. (Tabla 3)

Es conocido y así lo señala López Gallardo¹⁵ que la morfogénesis de las neuronas piramidales no se produce de forma sincrónica, pues las pirámides de CA₄ se desarrollan mayoritariamente en el período prenatal por tanto al nacimiento están morfogenéticamente más maduras a diferencia de las de CA₁ y CA₃ cuyo desarrollo ocurre fundamentalmente entre los días 0 y 12 de la vida postnatal, siendo las de CA₃ como lo describe Cajal⁴ la región que posee en la lámina piramidal del hipocampo las neuronas de mayor diámetro pero también la de menor densidad de ellas. Este detalle se corrobora en el presente estudio al observar el conteo celular en las regiones del cuerno de Ammón reflejado en la tabla 5.

En la fascia dentada los núcleos de las granulosas dentadas de mayor área fueron los del LSP, alcanzando en el décimo día un valor promedio de $49,29 \pm 4,24 \mu\text{m}^2$ lo que está en correspondencia con un mayor desarrollo morfogenético de las células granulosas dentadas en este momento de la vida postnatal con relación al segundo día. (Tablas 4)

Tabla 3. Área nuclear promedio (μm^2) de las células de la lámina piramidal del cuerno de Ammón en el segundo y décimo día de la vida postnatal

Región	Segundo día			Décimo día			t	p
	n	Media	DS	n	Media	DS		
CA1	482	33,48	3,72	512	60,71	4,46	104,7609	0,0000
CA3	451	40,24	3,58	545	87,66	5,08	172,6285	0,0000
CA4	460	41,33	3,80	455	73,93	4,86	112,9506	0,0000

Fuente: datos de la investigación

Tabla 4. Área nuclear promedio (μm^2) de las células granulosas dentadas de las regiones del hipocampo estudiadas en el segundo y décimo día de la vida postnatal.

Región	Segundo día			Décimo día			t	p
	n	Media	DS	n	Media	DS		
LSP	394	31,28	3,18	542	49,29	4,24	74,2128	0,0000
LIP	403	23,64	2,63	645	47,33	3,62	122,3666	0,0000

Fuente: datos de la investigación.

Estos resultados obtenidos en las mediciones morfométricas grosor de las láminas celulares y áreas nucleares en las dos regiones del hipocampo están en correspondencia con la transformación neurogénica postnatal que se produce en esta estructura cerebral donde las células adquieren un mayor tamaño y desarrollo de sus prolongaciones, y los estratos se van delimitando lo que se observa en las distintas microfotografías mostradas.

El número de células promedio hallado en el área determinada de $1000 \mu\text{m}^2$ en la lámina piramidal del cuerno de Ammón fue significativamente menor en el décimo día con relación al segundo en CA_1 y CA_3 , aunque en CA_4 no hubo diferencias. En el estudio del estrato lacunosum molecular y el oriens del cuerno de Ammón se halló un menor número de las mismas en el estrato oriens a nivel de CA_1 y CA_3 en el décimo día ($p < 0,001$), lo que puede explicarse por la incorporación paulatina de las células de este estrato por el mecanismo de la migración celular para integrar la lámina piramidal la que se observa más organizada y compacta a esta edad. Al comparar este parámetro en el estrato lacunosum- molecular en CA_1 no existieron diferencias, sin embargo en CA_3 en el décimo día de vida postnatal, el número de células resultó ser menor ($p < 0,001$). Esta disminución ostensible se justifica sobre todo en el estrato oriens por el flujo de migración celular. (Tabla 5) Este hallazgo se explica y se ajusta a lo planteado por autores como Arbigay¹¹ y Arias Carrión¹⁷ quienes reconocen al estrato oriens como una de las zonas principales de migración de nuevas neuronas, ya que se encuentra aledaña al neuroepitelio generador que reviste los ventrículos laterales a nivel del cuerno de Ammón y por tanto las nuevas células formadas migran fundamentalmente a través de él. Al parecer este proceso migratorio suele continuar aún durante el transcurso del décimo día de la vida postnatal de los ratones estudiados, fundamentalmente en la región de CA_3 .

Tabla 5. Conteo celular en los diferentes estratos de las regiones estudiadas del cuerno de Ammón en el segundo y décimo día de la vida postnatal.

Región	Estratos	Segundo día			Décimo día		t	p
		n	Media	DS	Media	DS		
CA1	Molecular	60	4,48	1,25	4,4	2,25	0,2496	0,8035
	Piramidal	60	22,20	1,18	14,6	1,11	36,0874	0,0000
	Oriens	60	10,75	1,94	3,76	0,87	25,4343	0,0000
CA3	Molecular	60	4,86	1,04	2,3	0,72	15,5508	0,0000
	Piramidal	60	12,18	1,36	7,36	2,00	12,2955	0,0000
	Oriens	60	12,03	1,15	3,25	0,78	48,5351	0,0000
CA4	Piramidal	60	13,38	1,24	13,46	0,98	0,4187	0,6763

Fuente: datos de la investigación

En la región de la fascia dentada a nivel del estrato molecular y la zona subgranulosa, aledaños a ambos limbos se observó una reducción significativa del número de células en el décimo día ($p < 0,001$) (Tabla 6), lo que concuerda con la migración de células desde ambas zonas y el incremento significativo del grosor de ambos limbos granulosos dentados. En concordancia con el alargamiento observado de la longitud del LIP, el número de células en la granulosa en este brazo aumentó significativamente, quedando conformado.

Tabla 6. Conteo celular en los diferentes estratos de las regiones estudiadas de la fascia dentada en el segundo y décimo día de la vida postnatal.

Región		Segundo día			Décimo día		T	P
		n	Media	DS	Media	DS		
LSP	Molecular	60	14,13	1,49	4,23	0,89	44,0409	0,0000
	Granulosa	60	15,68	1,82	14,25	1,62	4,5434	0,0000
	Subgranulosa	60	11,45	1,56	5,69	1,47	20,9636	0,0000
LIP	Molecular	60	13,15	1,21	5,36	1,03	37,8926	0,0000
	Granulosa	60	12,92	1,09	15,00	1,48	8,7253	0,0000
	Subgranulosa	60	18,13	2,44	10,75	0,98	21,6788	0,0000

Fuente: datos de la investigación

Conclusiones

- I. En cada una de las etapas de la vida postnatal de los ratones BALB/c estudiados se determinaron diferencias entre las regiones y estratos que componen el cuerno

de Ammón y la fascia dentada. Se evidenció que CA1 de la lámina piramidal fue la región de mayor grosor en el segundo día y CA3, en el décimo. Además fue notorio el alargamiento de la lámina granulosa especialmente de su limbo infrapiramidal así como un menor promedio de células con núcleos de mayor área en todas las regiones del hipocampo estudiadas en el décimo día.

- II. La imagen del hipocampo en el décimo día contrasta con la del segundo en el desarrollo evidente de las prolongaciones dendríticas apicales y sus axones. Fueron más notables las dendritas apicales de CA1 y los gruesos axones en CA4, con una disminución significativa de la celularidad a nivel del estrato oriens del cuerno de Ammón y de la zona subgranulosa del hilus dentado. Las imágenes de células en mitosis resultaron ser menos frecuentes y no se precisan las formaciones celulares anulares, numerosas en el segundo día.
- III. Se observó una estrecha relación entre vasos sanguíneos capilares y grandes células en ambas regiones y estratos en ambos momentos de la vida postnatal estudiados.
- IV. Las transformaciones del hipocampo en estas dos etapas de la vida postnatal ponen de manifiesto signos evidentes de mayor madurez de las neuronas piramidales y granulosas dentadas y una más completa estratificación cortical en sus regiones.

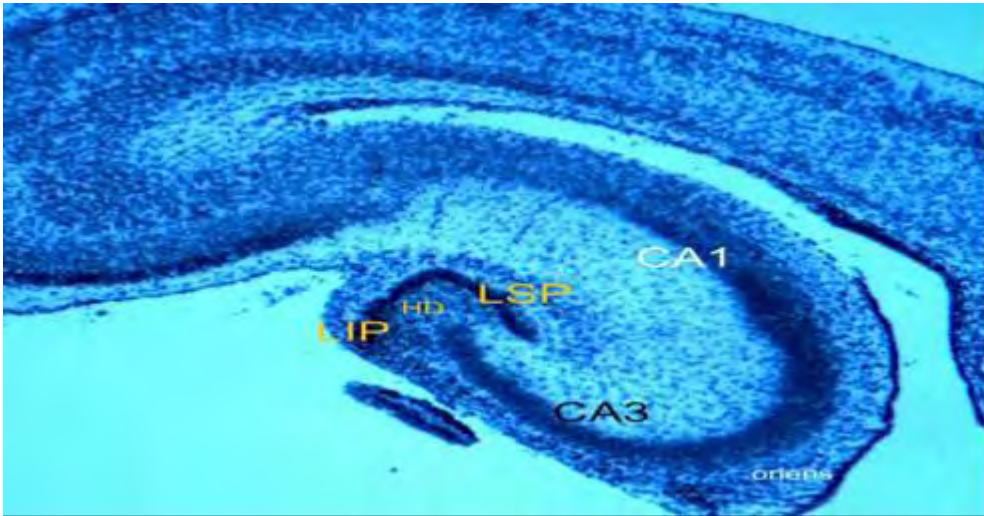
Referencias Bibliográficas

1. EL Cerebro Humano. [Artículo en línea] 2010. <<http://jlaz-platicidadcerebral.blogspot.com/2010/05/elcerebro-humano.hmt>> [consulta: 25 de mayo]
2. Castañón Licón M.T. Los grupos neuronales septales, colinérgicos, gabaérgicos y glutamatérgicos y su proyección a hipocampo. [tesis doctoral] Universidad de Granada. [Artículo en línea] 2008. <<http://hera.ugr.es/tesisugr/17990567.pdf>> [consulta 15 marzo 2013]
3. Ungaro Bena RL. Algunas características morfológicas de la formación hipocampal de cobayos en estadios pre y postnatales [tesis doctoral] Santiago de Cuba: Facultad de Medicina 2.1987.
4. Cajal, SR. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Instituto Ramón y Cajal. Madrid, 1911.

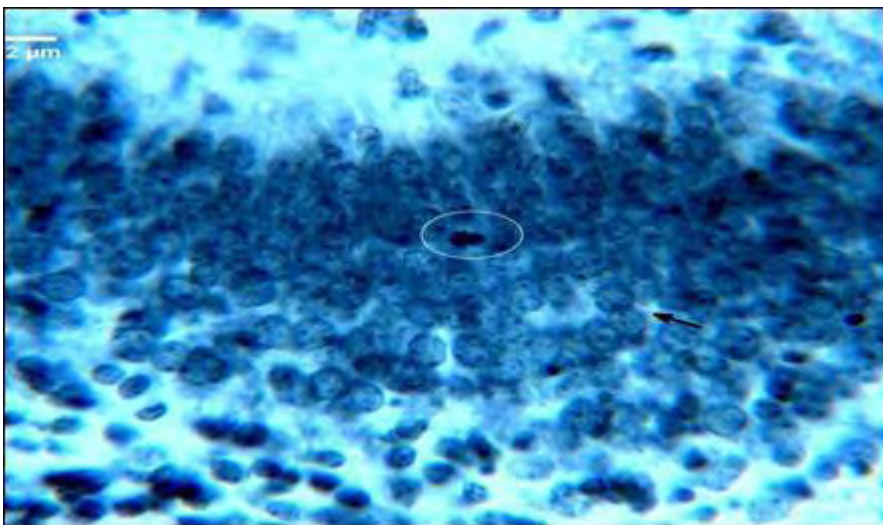
5. Lorente de Nó R. Studies of the structure of the cerebral cortex. II: Continuation of the study of the ammonic system. J Psychol Neurol 1934; 46: 113-177.
6. Bayer S. Development of the hippocampal region in the rat. I. Neurogenesis examined with ³H -Thymidine autoradiography. Journal of Comparative Neurology 1980; 190: 87-114
7. Asta de Ammón. [Artículo en línea] 2011. <<http://medicinafarmacologia.blogspot.com/2011/10/asta-de-amon.html>> [consulta: 25 mayo 2013]
8. Resumen hipocampo. [Artículo en línea]. 2011 <<http://www.slideshare.net/yazminrmz/resumen-hipocampo>> [consulta: 25 de mayo 2013]
9. Célula granulosa. [Artículo en línea] 2013. <[http://es.wikipedia.org/wiki/celula granulosa](http://es.wikipedia.org/wiki/celula_granulosa)> [consulta 20 septiembre 2013]
10. Moreno Montoya M, Nieto Escamez FA. Neurogenesis en el giro dentado del hipocampo: implicaciones para el aprendizaje y la memoria. [Artículo en línea] Arch Neurocienc Mex 2011; 16(4): 193-199. <http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=82954&id_seccion=21&id_ejemplar=8184&id_revista=5> [consulta: 3 mayo 2013]
11. Argibay P.F. La regeneración del sistema nervioso central: Cambios de paradigma y medicina regenerativa. [Artículo en línea] <<http://www.google.com/cu/imgres?imgurl=http://fundacionannavazquez.files.wordpress.com/2007/10/nature04481-f22.jpg&imgrefurl=http://fundacionannavazquez.wordpress.com/2007/10/18/la-regeneracion-del-sistema-nervioso-central-cambios-de-paradigma-y-medicina-regenerativa/&usq=YhzOudbEOqI-884IvwvDMX2zkOO=&h=365&w=600&sz=47&hl=es-419&start=10&zoom=1&tbnid=dcxGkO1sAgs9mM:&tbnh=82&tbnw=135&ei=Od2DUYzBL6rj4AOX3lCQBg&prev=/images%3Fq%3Dneurog%25C3%25A9nesis%2Bdel%2Bhipocampo%26sa%3DX%26hl%3Des-CU%26gbv%3D2%26tbn%3Disch&itbs=1&sa=X&ved=0CDwOrQMwCQ>> [consulta: 3 mayo 2013]
12. Kempermann G, Ramírez Rodríguez G, Benitez King G. Formación de neuronas nuevas en el hipocampo adulto: neurogenesis. [Artículo en línea] 2011. <http://biblioteca.universia.net/htmlbura/ficha_params/title_formacion-

- neuronas-nuevas-hipocampo-adulto-neurogenesis/id/54587200.html >
[consulta: 15 febrero 2013]
13. Neurogénesis. [Artículo en línea] 2013. <<http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Neurogénesis&oldid=66594753>> [consulta: 3 mayo 2013]
14. VITAE. Academia Médica digital Proliferación neuronal cerebral en humanos adultos. Una nueva esperanza terapéutica. [Artículo en línea] <<http://caibco.ucv.pe/caibco/vitae/VitaeDieciseis/ArticulosNeurociencia/1/ArchivosHTML/evidencia.htm>> [consulta: 15 marzo 2013]
15. López Gallardo M. Desarrollo de las células piramidales del hipocampo de rata y estudio de su contenido en ADN. Tesis Doctoral. 2011 <<http://www.mastesis.com/tesis/desarrollo+de+las+celulas+piramidales+del+hipocampo+de+rata>+>
<<http://eprints.ucm.es/tesis/19911996/X/3/X3033001.pdf>> [consulta: 15 febrero 2013]
16. Correa G, Longart M. Análisis morfométrico del proceso de diferenciación *in vitro* de neuronas del hipocampo. Invest. clín 2010; 5(4).
17. Arias-Carrión O, Olivares-Bañuelos T, Drucker-Colín R. Neurogénesis en el cerebro adulto [Artículo en línea] Rev Neurol 2007; 44:541-50 <<http://es.scribd.com/doc/28225087/Neurogenesis-en-El-Cerebro-Adulto>> [consulta: 15 febrero 2013]
18. Circuito neuronal. [Artículo en línea] 2013. <**Error! Referencia de hipervínculo no válida.**> [consulta: 20 septiembre 2013]

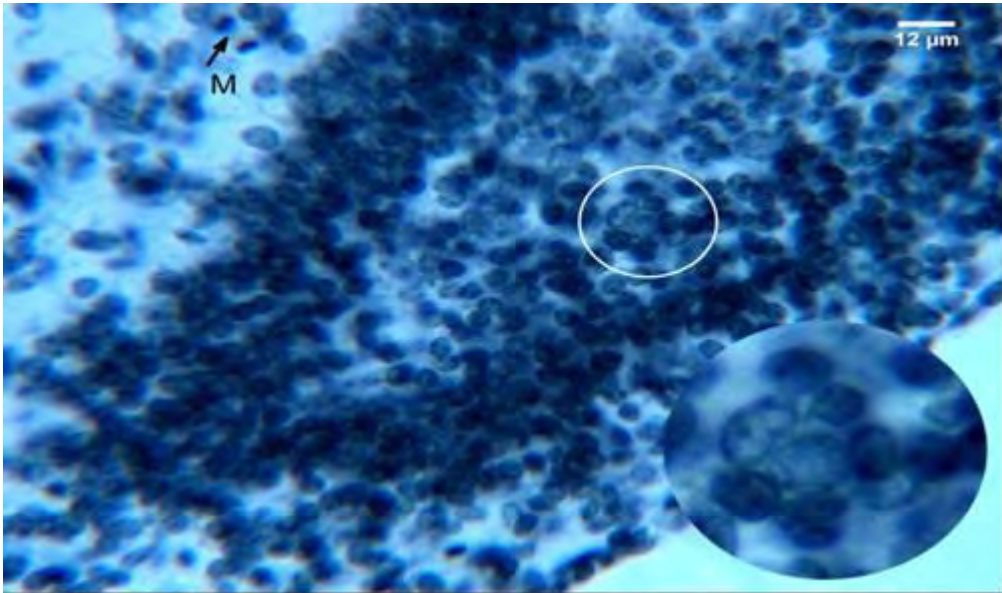
ANEXOS



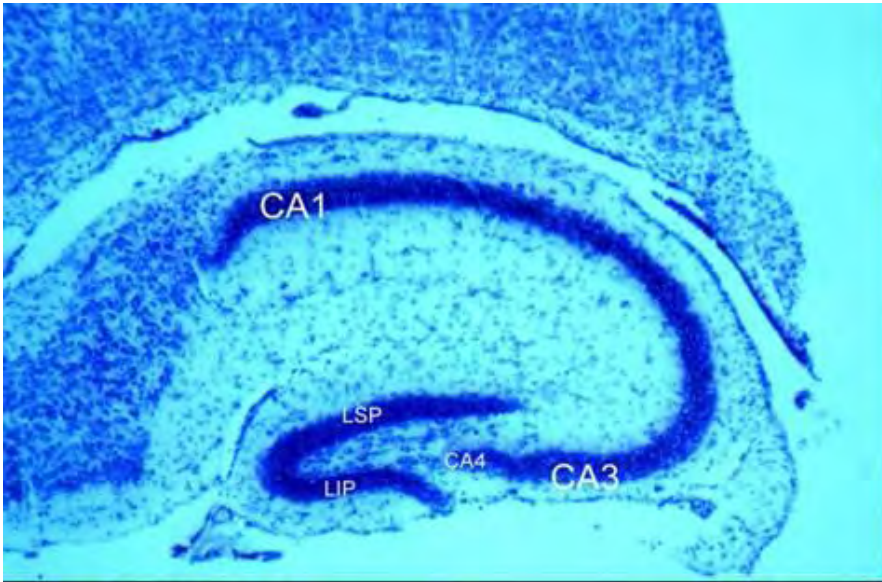
Microfotografía 1. Hipocampo de ratones BALB/c en el segundo día de vida postnatal demostrado con método de Einarson. La lámina piramidal está completa, mientras que la granulosa tiene un LIP muy corto. Hay gran celularidad en el estrato oriens y a nivel del hilus dentado.



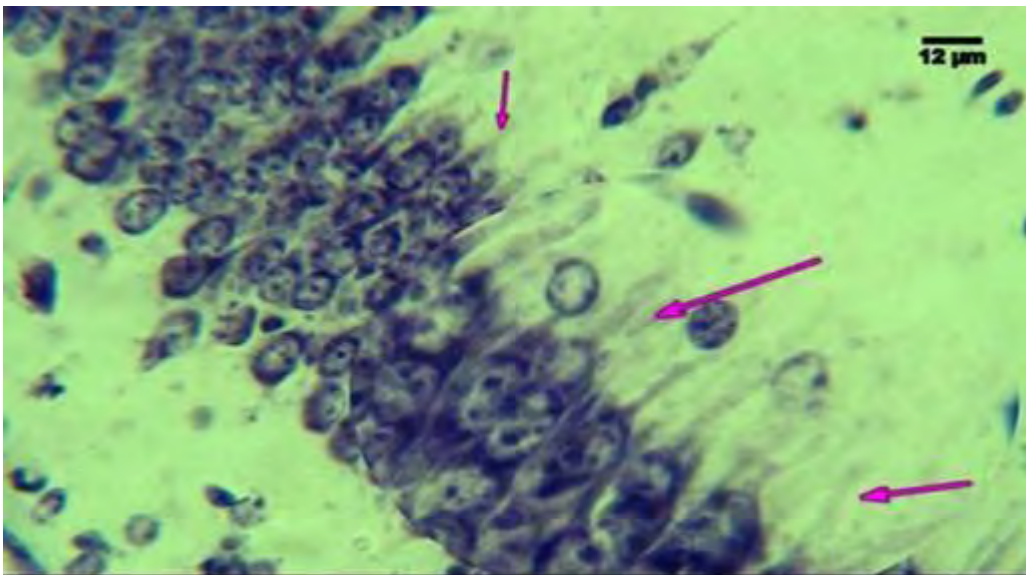
Microfotografía 2. Segundo día de vida postnatal. Región de CA₃ demostrada con Einarson. Una imagen mitótica en metafase aparece circulada y se muestra la disposición de las células que forman una estructura a modo de aro, señalada con flecha.



Microfotografía 3. Fascia dentada de ratones BALB/c en el segundo día de vida postnatal. Método de Einarson. Abundantes y diversas células en el hilus dentado. En el círculo una de las múltiples formaciones celulares anulares. Imagen telofásica señalada con M.



Microfotografía 4. Hipocampo de ratones BALB/c en el décimo día de vida postnatal demostrado con la técnica de Nissl. Las láminas piramidal y la granulosa bien definidas. Poca celularidad en el estrato oriens y en el hilus dentado.



Microfotografía 5. Lámina piramidal de la región de CA₁ de ratones BALB/c en el décimo día de vida postnatal demostrada con técnica de Nissl. Se demuestran en el círculo las dendritas apicales formando el estrato radiatum.