

11261
2e
19

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA



ESTUDIO MORFOLOGICO Y NUMERICO DE LAS ESPINAS
DENDRITICAS DE CORTEZA CEREBRAL EN LA
DESNUTRICION PROTEICO-CALORICA
INFANTIL SEVERA.

TESIS DE MAESTRIA
QUE PRESENTA LA
M.C. IRMA ELENA DE LA ROSA ALVAREZ
PARA OPTAR POR EL GRADO
ACADEMICO DE
MAESTRO EN CIENCIAS BIOMEDICAS
(AREA MORFOLOGIA)
MEXICO, D.F. 1989.

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

AGRADECIMIENTOS	I
1. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	1
1.1. RESEÑA HISTORICA	1
1.2. MORFOLOGIA DE LAS ESPINAS DENDRITICAS	4
1.3. DISTRIBUCION DE LAS ESPINAS DENDRITICAS	6
1.4. FUNCIONES DE LAS ESPINAS DENDRITICAS	7
1.5. ONTOGENIA DE LAS CELULAS PIRAMIDALES DE LA V CA PA DE LA CORTEZA CEREBRAL	13
1.6. MODIFICACION DE LA MORFOLOGIA NUMERO Y DISTRIBU CION DE LAS ESPINAS DENDRITICAS EN DIVERSAS CON DICIONES NORMALES Y PATOLOGICAS	16
1.7. DESNUTRICION Y DESARROLLO CEREBRAL	23
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
3. HIPOTESIS	32
4. OBJETIVOS	33
5. MATERIAL Y METODOS	34
5.1. CRITERIOS DE INCLUSION	35
5.2. CRITERIOS DE EXCLUSION	35
5.3. CRITERIOS DE NO INCLUSION	35
5.4. CRITERIOS DE SELECCION DE CONTROLES EN NO DESNU TRIDOS	36
5.5. TECNICAS HISTOLOGICAS	36
5.5.1. PREPARACION DE SOLUCIONES	39
5.5.2. VARIABLES HISTOLOGICAS ESTUDIADAS	39
5.5.3. METODOLOGIA MORFOMETRICA	40
5.5.4. METODOLOGIA ESTADISTICA	40
5.5.5. FOTOGRAFIA	41
6. RESULTADOS	42

6.1.	LONGITUD DE LA DENDRITA APICAL	44
6.2.	MORFOLOGIA DENDRITICA	46
6.3.	CUANTIFICACION DE ESPINAS DENDRITICAS	47
7.	DISCUSION	51
8.	CONCLUSIONES	62
9.	BIBLIOGRAFIA	63

A G R A D E C I M I E N T O S

Al Dr. Luis Benítez Bribiesca, por la dirección de esta tesis, por compartir conmigo sus conocimientos y por su permanente crítica constructiva.

Al Dr. Alfredo Feria Velasco, por su asesoría a esta tesis, por su valioso tiempo y por enseñarme que el camino es largo y no siempre de acceso fácil, pero está lleno de múltiples satisfacciones.

Al Dr. Joaquín Carrillo Farga, por su colaboración para que llegara a su término esta tesis y su confianza que depositó en mí.

A la Dra. Ma. del Carmen Aguilar, por su valiosa colaboración en la revisión de esta tesis y su sincera amistad.

A la Dra. Sofía Díaz de Cintra, por compartir sus conocimientos - conmigo, enseñarme a compartirlos con los demás y por sus valiosos consejos.

Al Dr. Pedro Valencia Mayoral, por la obtención de los especímenes y su colaboración.

Al Dr. Juan Ortega Rangel, por su permanente ayuda y la confianza que depositó en mí.

Al Dr. Enrique Pedermera, por su asistencia a mis seminarios de Investigación y el interés que siempre demostró a ellos con sus - atinados comentarios.

Al Dr. Carlos Ortiz Hidalgo, por su valiosa ayuda, sus consejos y su sincera amistad que me brindó.

Al Dr. Jesús Flores Sánchez, por su desinteresada ayuda que me - brindó.

Al Ing. Rogelio Troyo Sanromán, por su paciencia, por sus consejos y por encontrarse dispuesto a ayudarme siempre que lo necesité.

Al Sr. Eduardo del Sordo, por su valiosa ayuda en la obtención del material audiovisual y su sincera amistad.

Al Lic. Roberto Hernández y a la Dra. Leticia Barberena C., por su ayuda permanente y la amistad que me han brindado.

A la Srta. Ana Ma. López García, por su valiosa labor secretarial que me brindó siempre

1. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

1.1. RESEÑA HISTORICA

En 1891 Santiago Ramón y Cajal describió por primera vez en preparaciones impregnadas con el método de Golgi , la presencia de pequeños abultamientos en las dendritas de varias neuronas piramidales de la corteza cerebral de los mamíferos, a las que llamó espinas dendríticas y les atribuyó una posible función sináptica con las colaterales axónicas de otras células piramidales (Referido por Marín-Padilla, 1967). Más tarde, entre los años 1899 y 1900, Ramón y Cajal publicó una serie de estudios dedicados al análisis de la corteza cerebral humana, en los cuáles añadió detalles de las espinas dendríticas de las células piramidales localizadas en las áreas motora, visual, auditiva y olfatoria (Referido por Marín-Padilla, 1967). Estas observaciones fueron descritas posteriormente por Sholl en 1953, Warren y Bedy, 1982; Fifková, 1985. La primera hipótesis respecto al significado funcional de las espinas dendríticas fué dado por el mismo Ramón y Cajal en 1896 (Referido por Marín-Padilla, 1967), quién propuso que la principal función de las espinas dendríticas sería la de aumentar la superficie receptora de la dendrita para facilitar los contactos con los axones adyacentes para establecer, de esta forma, las sinapsis axodendríticas en tres tipos fundamentales de contactos a) con las colaterales axónicas de

las células piramidales b) con los axones de las neuronas tipo II de Golgi, y c) con los axones de otras neuronas de asociación (Gray, 1959; Fifková, 1985).

Los descubrimientos de estas pequeñas estructuras fueron olvidados. Chang en 1952, señaló que las espinas dendríticas eran realmente estructuras receptoras de las sinapsis neuronales, hechos posteriormente confirmados y ampliados por Sholl en 1953. En 1959, Gray presentó los primeros estudios de las espinas dendríticas observadas con el microscopio electrónico, y señaló que éstas eran un sitio importante para los contactos sinápticos. Actualmente las espinas dendríticas son reconocidas como estructuras específicas en las que se establecen los contactos axoespinodendríticos (Marín-Padilla, 1968 ; Moliner , 1975).

El campo dendrítico está formado por los diferentes tipos neuronales que constituyen al Sistema Nervioso Central y ha sido clasificado por Moliner (1975), basado en la arquitectura dendrítica , como isodendrítico , alodendrítico , y leptodendrítico o idiodendrítico. Esta clasificación fué hecha en base al tipo de conexiones y a la filogenia observada en varias regiones del tallo cerebral en vertebrados.

El campo isodendrítico se caracteriza por dendritas de forma radiada, las cuáles siguen un curso lineal que se ramifica en segmentos primarios largos así como segmentos secundarios y terciarios cortos ; todos estos procesos dendríticos se entrecruzan unos con otros y forman una red en la substan_

cia gris conocida como neurópilo. Los patrones isodendríticos están formados por un conglomerado de neuronas pluripotenciales que en el curso de la evolución han permanecido distribuidas difusamente en el tallo cerebral y conservan características morfológicas (Herrick, 1920 ; Moliner, 1975). Es importante recordar que estos hechos forman parte de un proceso filogenético y no ontogenético. Los núcleos intralaminares del tálamo son una región característica en la cuál se observa el típico patrón isodendrítico, el cuál consiste en un entrecruzamiento dendrítico comparable a las partes más caudales de la sustancia reticular (Leontovich y Zhukova, 1963). Asimismo, este tipo de patrón existe en otras partes del sistema nervioso como en el rombencéfalo, en el mesencéfalo y en la región basal del diencéfalo. Por el contrario, los centros más especializados, como los alodendríticos e idiodendríticos, forman regiones funcionalmente más especializadas dentro del tejido nervioso pluripotencial primario . Estos centros aparecen en el curso del desarrollo de las especies y un grupo dado de neuronas adquiere funciones específicas o por conexiones eferentes específicas o por conexiones aferentes (Moliner, 1975).

Las neuronas leptodendríticas constituyen una variedad, dentro de la familia isodendrítica, que se caracteriza por la presencia de un número reducido de dendritas que se originan del cuerpo celular, el cuál es de forma cónica (Moliner, 1975) . Es interesante que dentro del sistema nervioso de los vertebrados, las regiones periventriculares del tallo encefálico

están pobladas por este tipo de neuronas, y que en el curso de la filogenia, estas regiones presentan pocos cambios dendroarquitec_ tónicos. En vista de esto, el campo leptodendrítico tiene un sig_ nificado más antiguo que el que fué propuesto para el patrón isodendrítico (Moliner, 1975).

1.2 MORFOLOGIA DE LAS ESPINAS DENDRITICAS

Las espinas dendríticas fueron descritas ul_ traestructuralmente por primera vez por Gray en 1959, quién las describió como crecimientos apendiculares originados de las den_ dritas con una parte distal globosa, de 0.5 a 2.0 micrómetros de diámetro a la cuál denominó cabeza de la espina, y un tallo de 0.5 a 1 micrómetro que conecta la cabeza con el origen de la dendrita. También describió la terminal axónica, con una pobla _ ción uniforme de vesículas sinápticas . Esas terminales axónicas hacían contacto con la cabeza de la espina. En algunos casos es_ tas sinapsis presentaban una densidad de tipo asimétrico, sin organelos citoplasmáticos y la presencia de un aparato espinal localizado exclusivamente en el citoplasma de las espinas (Westrum y Cols., 1980 ; Fifková, 1985). Este organelo especial está formado por sacos membranosos, los cuáles son continuación del reticulo endoplásmico liso de la dendrita, que alterna con placas de material eléctrodenso y con microtúbulos. Aunque la función del aparato espinal no es bien conocida, se asocia a una

afinidad por el calcio, el cuál es secuestrado en el mismo ; esta propiedad en particular involucra al aparato espinal en la actividad sináptica (Burgoyne y Cols., 1983). Con base en su morfología estructural, Gray en 1959, clasificó a las espinas en tres variedades que fueron posteriormente corroboradas por Westrum y Cols., en 1980 y por Fifková y Cols., en 1983 :

- A. Espinas con aparato espinal típico
- B. Espinas con asas únicas de retículo endoplásmico liso, el cuál forma parte del aparato espinal.
- C. Espinas sin ninguno de estos organelos, pero algunas de ellas con un acúmulo de polisomas en la base de sus tallos.

Fifková en 1985, observó que las espinas dendríticas tenían una organización muy especial de filamentos de actina, no encontrada en el resto de la neurona. Estos filamentos de actina , están distribuidos de dos maneras diferentes : a) en forma de filamentos en el tallo de la espina y b) a manera de red en la cabeza de la misma. Esta distribución de los filamentos de la espina determina la forma característica del tallo , lo que indica la relación directa entre la morfología y la fisiología de estos elementos más que en cualquier otra parte de la neurona (Westrum y Cols., 1980; Matus y Cols., 1982 ; Fifková y Cols., 1984). Asimismo Peters y Kaiserman-Abramof, en 1970, identificaron en impregnaciones argénticas de neuronas piramidales de la corteza parietal de la rata , tres formas diferentes de espinas : romas, fungiformes y filiformes.

Estudios realizados por Púrpura en 1974, en neuronas piramidales de la corteza motora de un niño de 6 años de edad con estado neurológico normal , mostraron que las espinas dendríticas tenían la misma morfología observada en la rata. Este autor encontró espinas de forma roma y fungiforme en los segmentos proximales e intermedios de la dendrita apical y gran cantidad de espinas filiformes en la parte distal de la dendrita.

1.3 DISTRIBUCION DE LAS ESPINAS DENDRITICAS

El empleo de las técnicas argénticas ha permitido identificar a las espinas con el microscopio fotónico (Marín-Padilla, 1967, 1969; Boothe y Cols., 1979 ; Westrum y Cols., 1980). Las espinas dendríticas se encuentran en varios tipos de las neuronas de la corteza cerebral , de la corteza cerebelosa, del hipocampo, del giro dentado, del cuerpo estriado, y del bulbo olfatorio (Shepherd, 1979; Landis y Reese, 1983). En algunas de estas regiones, como en la cara superior de la corteza visual o en la capa molecular del giro dentado, entre el 80 y el 90% de la población sináptica se encuentra en las espinas dendríticas (Wilson y Cols., 1983). La distribución de todas las espinas a lo largo de las dendritas apicales de la V capa de las neuronas piramidales de la corteza cerebral ha sido investigada en la corteza somestésica del recién nacido humano (Marín-

Padilla, 1967; 1968), en la corteza sensorimotora del hamster (Marín- Padilla, y Stibitz, 1968), y en la corteza visual del ratón (Leuba y Rabinowicz, 1979 a, b).

Estos estudios demostraron que tanto la distribución , como el número y la morfología de las espinas a lo largo de la dendrita apical de la V capa de las células piramidales en los mamíferos mencionados es muy parecida.

1.4 FUNCIONES DE LAS ESPINAS DENDRITICAS

En las neuronas con gran cantidad de espinas , el tipo de sinapsis que predomina es el del tipo axoespino-dendrítico o también llamado axoespinoso, por lo que funcionalmente se les relaciona con un tipo de impulso eferente importante (Gray, 1959 ; Marín-Padilla, 1968). Eva Fifková y Cols. en 1984 y Fifková en 1985 señalaron que la morfología de las espinas dendríticas y sus propiedades biofísicas son variables importantes que las caracterizan como unidades independientes, involucradas en la integración y sumación de potenciales eléctricos.

El tallo de la espina, juega un papel importante tanto en el control de potenciales eléctricos , como en el paso de sustancias entre los dos compartimientos en contacto. Diamond y Cols. en 1970 sugirieron teóricamente que el impulso de

la transmisión sináptica proyectada a través de la espina , era controlada por la resistencia del tallo, y que este aísla la afere_nencia sináptica entre las espinas y la dendrita. La importancia de la resistencia del tallo depende principalmente del aparato espinal; ya que en algunas espinas este organelo ocupa la mayor parte del citoplasma del tallo (Observación no publicada por Fíková). Esta observación parece explicar el diferente grado de resistencia de los tallos espinodendriticos (Warren y Bedi, 1982). Aunque no ha sido posible medir las propiedades eléctricas de las espinas dendríticas, un análisis basado en la geometría de la espina, en conocimientos de la membrana , y en la resistencia del citoplasma de las neuronas y dendritas, sugiere que la resistencia intracelular del tallo de la espina debe ser extenso, por lo que existen varias hipótesis respecto al significado fisiológico de la resistencia del tallo de las espinas (Segev y Rall, 1988).

- 1) El tallo de las espinas proporciona un sitio parcial de aislamiento eléctrico de las sinapsis ocurridas en otras espinas lo que da como resultado un aumento en la sumación lineal de las aferencias en el árbol dendritico y en el cuerpo neuronal (Diamond y Cols., 1970).

- 2) La resistencia del tallo de la espina puede ser una variable importante en el control de la efectividad de las aferencias sinápticas y proporciona de esta manera un mecanismo fisiológico

lógico para la memoria y el aprendizaje en el sistema nervioso (Rall y Rinzel 1971 ; Rall, 1974 ; Rinzel, 1982).

- 3) El factor de impedancia en la cabeza de las espinas proporciona un mecanismo de saturación de respuestas postsinápticas lo que da como resultado, que las espinas tiendan a controlar la gama de posibles aferencias sinápticas en una sola espina (Koch y Poggio 1983 ; Kawato y Tsukahara , 1984).
- 4) Las espinas proporcionan un sitio para una interacción temporal y selectiva entre sinapsis inhibitoras y excitadoras que contactan con la misma espina (Diamond y Cols., 1970).
- 5) Las espinas dendríticas proporcionan un medio sináptico para la aferencia de sinapsis en la cabeza de la espina y establece de esta forma un campo eléctrico a lo largo del tallo de la espina esto también podría dar origen a una migración electroforética de metabolitos dentro de la espina y de esta forma se estabilizaría la actividad sináptica (Horwitz , 1984).
- 6) La gran capacidad de la impedancia en la cabeza de las espinas amplifica el efecto de las aferencias sinápticas (Miller y Cols., 1985; Perkel y Perkel, 1985).

7) Las espinas dendriticas , proporcionan condiciones favorables para un aumento notable en el nivel de la concentración de calcio intracelular después de un período pequeño de estimulación sináptica, lo que da como resultado un cambio a largo plazo en la intensidad de la sinapsis (Gamble y Koch , 1987).

Por otra parte , la presencia de polisomas en la base de algunos tallos , sugiere que existe síntesis de proteínas en esa región de las proyecciones dendriticas (Westrum y Cols., 1980 ; Fifková, 1985). Ya que tanto los polisomas como el aparato espinal presentan una distribución uniforme en todas las estructuras, y al tomar en cuenta que las espinas dendriticas son una región específica , Fifková (1985) sugirió que éstas deberían ser consideradas como unidades eléctrica y metabólica _ mente independientes . Drenckhahn en 1983 y Markhan y Cols., en 1984 realizaron estudios electrofisiológicos en las células granulosas del giro dentado de la rata con el empleo de la potenciación a largo plazo, frecuentemente utilizada en el estudio de la plasticidad sináptica, y que es además el mejor método para el estudio del mecanismo fisiológico de la memoria. En aquellos experimentos, se observaron cambios morfológicos en las espinas, consistentes en una dilatación y acortamiento del tallo de la espina y una elongación de la cabeza de la misma. Los cambios morfológicos encontrados en el laboratorio de Eva Fifková en 1981, fueron similares a los descritos por Drenckhahn en 1983 y posteriormente confirmados por Desmond y Levy (1983) y por

Eccles (1983).

La potencialización a largo plazo, ha sido estudiada en el núcleo interpositus del cerebelo , en los núcleos vestibulares, en otros núcleos del tallo cerebral y en el ganglio cervical superior (Briggs y McKenna, 1984). Todas estas observaciones identifican a la potencialización a largo plazo, como un modelo de operación general, aplicable no solo al sistema nervioso central , sino también al sistema nervioso periférico. (Andersen y Cols., 1977).

La despolarización de la membrana mediante el estímulo de la potencialización a largo plazo, causa una apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje en toda la neurona lo que incluye a las espinas dendríticas. Estas estructuras tan pequeñas con contornos irregulares , presentan sus propios sistemas de control en una superficie de membrana adecuada a su volúmen (Andersen y Cols., 1977 ; Eccles, 1983). Por lo tanto si los canales de calcio y las bombas iónicas están distribuidas difusamente a lo largo de la membrana neuronal, la espina debe tener una concentración más alta de calcio que el resto de la neurona. Esto le permitiría mantener un mayor transporte de calcio. Además en el citosol de las espinas se han identificado proteínas tales como la calcineurina, la cuál está relacionada con el control de los niveles de calcio (Cáceres y Cols., 1983 Fífková y Cols., 1984 ; Burgoyne y Cols., 1983).

Otro sistema de control de la captura de calcio en las espinas dendríticas es el aparato espinal (Westrum y Cols., 1980 ; Fifková y Cols., 1984), cuya membrana se encuentra en contacto con la membrana plasmática del tallo de la espina morfológicamente similar a la oposición del retículo sarcoplásmico y al sistema de túbulos " T " en el tejido muscular. De esta manera el aparato espinal y el retículo sarcoplásmico pueden almacenar y liberar calcio dentro del citoplasma cuando los canales de calcio dependientes de voltaje se abren durante la despolarización. Asimismo, al igual que otros sistemas, el aparato espinal puede controlar las fluctuaciones de calcio del citoplasma de las espinas durante las estimulaciones, luego entonces una pequeña cantidad de iones de calcio podría alcanzar una respuesta inmediata respecto a los elementos del citoesqueleto (Fifková, 1985). El origen de esta respuesta puede variar, en los compartimientos de la espina. Además de la calmodulina y la calcineurina que son bien conocidas en regular las actividades de la actina, se han descrito otras proteínas con las mismas funciones en las espinas dendríticas éstas son la miosina (Drenckhahn, 1983), la fodrina (Carlin y Cols., 1980) y proteínas asociadas a los microtúbulos como la tau, la MAP-1 y la MAP-2. Estas últimas proteínas son las responsables de la organización de los filamentos de actina en el tallo de la espina (Fifková y Delay, 1982; Cáceres y Cols., 1983).

1.5 ONTOGENIA DE LAS CELULAS PIRAMIDALES DE LA V CAPA DE LA CORTEZA CEREBRAL.

Uno de los mejores sitios para estudiar el desarrollo de las espinas, es la dendrita apical de las neuronas piramidales de la V capa de la corteza cerebral, ya que ésta es la primera en formarse y por lo tanto presenta una evolución más temprana que las demás; posteriormente se forman las ramificaciones dendríticas basales y finalmente las oblicuas. La formación de las espinas dendríticas en esta capa ha sido estudiada en el ratón por Valverde y Ruíz-Marcos en 1968, quienes demostraron que en el ratón existía postnatalmente un aumento en el número de espinas con la edad. Este período es importante ya que las neuronas residen normalmente en la V capa de la corteza adulta, y alcanzan su destino final en la placa cortical más temprano que las neuronas piramidales de las capas I y III, y en diferentes alteraciones patológicas estas estructuras son las más afectadas, ya que son las primeras en desarrollarse.

Los cambios morfológicos que suceden durante el proceso de maduración de las neuronas piramidales han sido estudiados en diferentes mamíferos, con el empleo de la técnica de Golgi (Ramón y Cajal, 1911; Eayrs y Goodhead, 1959). Esta técnica también ha sido utilizada para estudios específicos de la ontogenia de las células piramidales, como la formación de las espinas dendríticas (Valverde y Ruíz-Marcos, 1968 ; Lund y

Cols., 1977). Se ha demostrado que durante el desarrollo de la neocorteza de los mamíferos, los neuroblastos se originan de células que revisten el sistema ventricular primitivo y migran hacia la pared de las vesículas cerebrales, entre las zonas intermedia y marginal, para formar la placa cortical, siguen un patrón de migración de dentro hacia afuera y conforme alcanzan la placa cortical se sitúan superficialmente a sus predecesores (Angevine y Sidman, 1961).

En ratas , el mayor tamaño de las células piramidales se alcanza en un período de cuatro semanas, lo cual se manifiesta cuando las primeras neuronas piramidales abandonan el revestimiento ventricular al 15º día del período embrionario, es decir una semana antes del nacimiento (Berry y Rogers, 1965; Hicks y D'amato, 1968). Este proceso finaliza el día 21, cuando las neuronas alcanzan su madurez que se manifiesta por la presencia de dendritas basales (Juraska y Fifková ; 1979) y la estructura submicroscópica característica de los cuerpos neuronales (Parnavelas y Lieberman, 1979).

Por otra parte , la misma técnica de Golgi ha sido ampliamente utilizada en la rata , para el estudio de diversas estructuras entre las que se incluyen las ramificaciones dendríticas basales de las neuronas durante la maduración de la corteza somatosensorial (Eayrs y Goodhead, 1959) y en la corteza visual (Juraska y Fifková, 1979 ; Juraska y Cols, 1980).

Todos los estudios realizados muestran que en las células piramidales de las capas II, III y V de la corteza cerebral, el crecimiento del tamaño y complejidad de las dendritas basales se detiene durante las tres primeras semanas después del nacimiento. Asimismo se encuentran diferencias entre las poblaciones neuronales así como en las arborizaciones dendríticas de las neuronas piramidales de la V capa de la corteza cerebral, ya que estas son significativamente más extensas que aquellas de las capas II y III (Juraska y Fifková, 1979). La orientación de las arborizaciones dendríticas en las diferentes regiones de la corteza cerebral de ratas jóvenes, es acentuada por la presencia de neuronas piramidales maduras, ya que al nacimiento éstas neuronas son esencialmente bipolares, con una prolongación que termina al bifurcarse en la capa I y un axón pequeño dirigido hacia la sustancia blanca durante la primera semana de vida, las células piramidales se impregnan y sus dendritas apicales se superponen unas con otras (Juraska y Fifková, 1979). En las ratas de 21 días las dendritas apicales de las capas II y III se bifurcan profundamente en la primera capa y la prolongación apical de la dendrita, de las neuronas de la V capa se bifurca superficialmente. El primer día de nacimiento, las dendritas apicales están desprovistas de prolongaciones colaterales, y éstos semejan tallos desnudos. Al 6º día aparecen las ramificaciones oblicuas y conforme aumenta la edad las espinas dendríticas empiezan a aparecer en las dendritas oblicuas (Leuba y Rabinowicz, 1979 a). En la segunda semana aparecen las dendritas cuaternarias, por lo

que se concluye que las primeras dendritas a formarse son las apicales de las neuronas de la V capa de la corteza cerebral, lo cual facilita su estudio durante su desarrollo.

1.6 MODIFICACION DE LA MORFOLOGIA, NUMERO Y DISTRIBUCION DE LAS ESPINAS DENDRITICAS EN DIVERSAS CONDICIONES NORMALES Y PATOLOGICAS.

Las espinas dendríticas son muy sensibles a la complejidad del entorno en el cual nos desarrollamos ; éstas responden a estímulos de diferente naturaleza con cambios morfológicos y fisiológicos que han sido descritos con anterioridad (Bradley y Horn, 1979 ; Boyce y Fifková, 1980 ; Brandon y Coss, 1982). Un aumento de la actividad neuronal puede producir una dilatación del tallo de la espina y una elongación de la cabeza de la misma, lo que parece ser la expresión de un fenómeno común en todas las especies, que pudiera ser el mediador de la plasticidad sináptica existente en el sistema nervioso (Fifková y Van Harreveld, 1977). Estos cambios fueron observados en estudios experimentales en la corteza visual de la rata bajo diferentes formas de privación visual . (Fifková, 1979 ; Boyce y Fifková, 1980), y en otros animales durante los periodos de hibernación o en condiciones de alcoholismo o en desnutrición experimental (Franková, 1971 ; Tavares y Cols., 1983; Burgess y Coss, 1982; 1983).

Tavares y Cols., en 1983 observaron una disminución del número de espinas dendríticas en las neuronas de Purkinje de la corteza cerebelosa, en ratas experimentales bajo condiciones de alcoholismo. Cotman y Nadler en 1978, observaron las mismas variaciones en la densidad de las espinas en las células granulares del giro dentado del hipocampo de la rata, después de haber practicado lesiones electrofisiológicas en diferentes niveles del sistema nervioso central. En ninguno de estos experimentos la disminución del número de espinas se acompañó de degeneración de las mismas, tal observación se atribuye a la red de actina presente en la espina espina (Matus y Cols., 1982 ; Fifková, 1982 ; Fifková, 1985).

También se han observado modificaciones de la morfología de las espinas en diferentes padecimientos como la demencia presenil o enfermedad de Alzheimer, en la que se encontró disminución en el número de dendritas y una disminución del número de espinas en la corteza cerebral y en el hipocampo (Mehraein y Cols., 1975).

El significado de la relación entre las espinas dendríticas y las sinapsis ha sido investigado en procesos neuropatológicos humanos, como aquellos padecimientos que cursan con alteraciones psiconeurológicas. Marín-Padilla en 1972 y en 1974 fué el primero en describir anomalías en las espinas dendríticas de las neuronas de la V capa de la corteza cerebral, en sujetos con diversas anomalías cromosómicas, como el síndrome de Patau y la trisomía 21 o síndrome de Down. Con el empleo

de técnicas de hematoxilina-eosina y el método rápido de Golgi, este autor observó que en la corteza motora de estos niños existe hipocelularidad, con una disminución en el número de neuronas, así como en el de células gliales (Marin-Padilla, 1974). Así mismo observó , que las neuronas existentes en la corteza motora presentan muy poco desarrollo estructural y maduración funcional, así como una distribución irregular de las espinas a lo largo de la dendrita apical de las neuronas piramidales de la V capa de la corteza cerebral. Esto orienta a pensar que esas dendritas reciben una información inadecuada a lo largo de los segmentos dendríticos, los cuáles atraviesan las capas II y III , sitios en donde llegan las fibras de asociación motora interhemisférica. Este autor propone que la coordinación motora poco desarrollada y el retardo mental característico de esas patologías cromosómicas tienen sus sustratos anatómicos fundamentalmente en la estructura anormal de las espinas. Además sugiere la necesidad de estudiar la organización fibriloneuronal de la corteza en niños con cualquier tipo de retraso mental, inclusive aquellos con un daño cerebral mínimo . Púrpura en 1974 , realizó estudios en la corteza visual de niños con retraso mental que presentaban síndrome de Down y observó espinas filiformes con tallos delgados cabezas alargadas de distribución irregular y segmentos de la dendrita apical desprovistos de espinas. Posteriormente Becker y Jagadha de la Universidad de Toronto, en 1988, comparó las células de los niños con retraso mental y sin retraso y observó que el número de espinas dendríticas es similar durante un

corto tiempo de la gestación, pero después del nacimiento existe un número menor de espinas y un retardo completo del grado de madurez de las mismas, en los casos con retardo mental. Asimismo observó que en estos niños, el tamaño de los discos sinápticos en el cerebelo era más pequeño que en niños sin retraso. Los defectos de las dendritas y las sinapsis están en relación directa con el bajo coeficiente intelectual que presentan los niños con síndrome de Down, lo que implica una disminución en la capacidad de transmitir la información entre las neuronas.

Se han llevado al cabo experimentos en ratas normales en diferentes etapas del desarrollo, entre los 25 y los 30 días de edad, en los que se han correlacionado la adquisición de habilidades motoras con los cambios morfológicos observados en la corteza cerebelosa. Para ello, se estudiaron la adquisición de reflejos más sencillos desde la primera semana de vida, hasta el dominio completo de tareas más complejas tales como caminar sobre un puente angosto, correr dentro de una rueda, etc. Al hacer las observaciones al microscopio se encontró un aumento en el número de espinas y sinapsis, con el aumento de la edad postnatal; asimismo se observaron discos sinápticos más grandes y una trama neuronal más gruesa y compleja alrededor de las sinapsis (Petit, 1988).

Hebb en 1949, propuso que el aumento de las sinapsis es consecuencia del proceso de aprendizaje, lo que facilita un intercambio de información entre ellas. El argumento

de que esta variación anatómica sería la base para almacenar la memoria a largo plazo , fué inicialmente teórico, pero ahora parece encontrar apoyo experimental.

Los estudios de Greenough en la Universidad de Illinois en 1978 demostraron que el aumento de estímulos de naturaleza diferente en animales de experimentación recién nacidos, producía un aumento en el desarrollo de dendritas y un consecuente aumento de las sinapsis. Además se encontró que la deprivación de estímulos normales , en etapas tempranas del desarrollo producen disminución del número de sinapsis y paralelamente una disminución del tamaño de las espinas ya existentes. Sus estudios sugieren que la estimulación mental, asociada al aprendizaje abre nuevos canales entre las células, lo que determina el establecimiento de nuevas sinapsis entre las neuronas y mejora así su intercomunicación (Petit, 1988). Asimismo, Leuba y Rabinowicz a,b, en 1979, posteriormente a Greenough encontraron que en la edad más temprana de los animales el aprendizaje causa cambios en las estructuras de las neuronas.

Se han llevado al cabo numerosos estudios para identificar a las neuronas involucradas en el aprendizaje adulto mediante la aplicación de diferentes sustancias tales como el ácido kaínico, el cuál es un neurotransmisor químico, que produce activación de neuronas específicas y consecuentemente un aumento de sinapsis, con un notable aumento del diámetro y la curvatura sináptica (Parnavelas y Lieberman, 1979) . Otros estudios basados en formas diferentes de estimulación confirman el aumen _

to en el número de espinas y de las dendritas , lo que en conjunto sugiere que el desarrollo sináptico es una respuesta al aprendizaje (Fifková y Van Harrevled, 1977 ; Burgess y Coss, 1982 ; Brandon y Coss, 1982 ; Fifková, 1985 ; Petit, 1988).

En términos generales todos estos cambios revelan un aumento en el número de avenidas , por medio de las cuáles las neuronas interactúan unas con otras ; en consecuencia y en relación a los datos mencionados con anterioridad, la gran cantidad de sinapsis coincidiría con el incremento de canales de calcio, así como una mayor cantidad de vesículas sinápticas y de neurotransmisores. El aumento en la curvatura del disco sináptico aumenta el área de contacto y consecuentemente se generan nuevos receptores dentro de la membrana sináptica (Eccles, 1983 ; Gamble y Koch, 1987).

Todos estos experimentos y deducciones confirmaron no sólo las ideas generales de Hebb acerca del aprendizaje, sino también la localización de las respuestas celulares a nivel de las espinas dendríticas y sus sinápsis (Sholl, 1967). Así, se ha sugerido que entre los cambios plásticos que suceden en los componentes de las sinapsis axoespinodendríticas durante el proceso de aprendizaje están : un aumento en la entrada de calcio a la terminal axónica, una mayor curvatura del disco sináptico, un aumento del espesor de su membrana y finalmente un aumento del número de espinas dendríticas con el consecuente aumento del número de sinápsis (Fig. 1) , (Brandon y Coss, 1982 ; Perkel y Perkel, 1985 ; Petit , 1988).

Con todo lo observado y desde el punto de vista embriológico, se deduce que hay períodos críticos del desarrollo en todas las especies que pueden afectar grandemente diferentes etapas del desarrollo de un embrión, de un tejido en particular o de un órgano durante el tiempo de mayor crecimiento y de división celular. El periodo crítico varía de acuerdo al tiempo y duración del periodo del desarrollo en las diferentes especies animales (Dobbing y Sands, 1971 ; Davison , 1977).

El cerebro humano crece rápidamente hasta el nacimiento y continúa su desarrollo lentamente durante los dos primeros años posteriores (Dobbing y Sands, 1971). Durante estos dos períodos, los factores hormonales, nutricionales y de estímulo ambiental pueden afectar permanentemente al cerebro (Smart y Cols., 1973).

Dobbing y Sands en 1971 y Smart y Cols., en 1973 expresaron el concepto de que el cerebro " tiene una sola oportunidad para crecer correctamente , después de la cual no puede recuperarse " ; para ello necesita de nutrientes adecuados.

Aunque se desconocen las bases moleculares y las estructuras anatómicas involucradas en la inteligencia , se sabe que existen una serie de factores que pueden interferir en su desarrollo. Aparte de las anomalías genéticas, los errores congénitos del metabolismo y las enfermedades virales y bacterianas, la desnutrición es un factor determinante que altera el desarrollo cerebral y su función en esas etapas críticas. La

desnutrición, por su distribución universal y severidad en muchos países del orbe en los que se incluye el nuestro , es seguramente el factor de mayor importancia como causa de alteraciones cerebrales postnatales que influyen directamente en la disminución de la capacidad intelectual (Dobbing y Sands, 1971 ; Griffin y Cols., 1977 ; Chase y Martin , 1985).

1.7 DESNUTRICION Y DESARROLLO CEREBRAL

Tal parece que la desnutrición durante los dos primeros años de vida en el humano, puede dar como resultado una deficiencia intelectual irreversible. En la vida adulta sólo afecta el tamaño de las células, pero no así su número y distribución, ni las estructuras dendríticas ya desarrolladas (Birch y Cols., 1971; Cravioto y DeLicardie, 1971 ; Hertzig y Birsch, 1972; Clark y Cols., 1973 ; Winick, 1974 ; Wurthman, 1982).

El patrón de crecimiento, desarrollo y el estado de madurez al nacimiento, son muy diferentes en la rata, en comparación con el humano (Vahlquist, 1972) . Los experimentos en primates muestran que en la desnutrición intrauterina, el contenido del ADN en la masa cerebral presenta una significativa reducción en el cerebro más no en el cerebelo (Cheek, 1971 ; Griffin y Cols., 1977). Cabe destacar aquí que el cerebro del mono rhesus al nacimiento ha alcanzado 2/3 partes de su peso normal, mientras que el cerebro humano en el mismo período

sólo ha alcanzado 1/3 final (Cheek, 1971 ; Waisman y Kerr, 1971; Kerr y Helmut, 1973) . Por otra parte, la desnutrición proteico-calórica severa, produce consecuencias que pueden ser indelebles, ya que afectan el desarrollo del individuo sobre todo si se presenta en la edad temprana, y da como resultado una disminución del desarrollo psicológico e intelectual del adulto (Vahlquist, 1972). En animales de experimentación, se observaron anormalidades de la conducta, relacionadas a una disminución del número de células de la corteza cerebral. Asimismo, en estudios realizados por Cravioto y su grupo en 1966 se demostró que la deficiencia de proteínas o la carencia específica de aminoácidos esenciales pueden causar lesiones estructurales y fisiológicas del sistema nervioso central.

En estudios realizados mediante la administración de dietas sintéticas deficientes en valina, en ratas de 22 días de edad, West y Kemper, en 1976, observaron incoordinación motora y conducta de giro. Asimismo, el exámen microscópico del cerebro de estos animales mostró degeneración de la vaina de mielina en los nervios facial y vestibular, así como un daño severo en las neuronas del núcleo rojo y del núcleo motor del facial. Todos estos cambios no suceden cuando el tipo de dieta deficiente en valina se administra a los animales adultos ya que en ellos sólo se observa degeneración de la mielina de las ramas motoras del nervio facial (Kerr y Helmut, 1973 ; Roach y Corbin, 1974).

En estudios realizados por Salas y Cols. en 1974 en ratas desnutridas durante el periodo neonatal, se ha encontrado una disminución del número de espinas dendríticas y del espesor de las mismas en las células piramidales de la V capa de la corteza cerebral del área frontal y occipital. Estos hallazgos se relacionan con alteraciones electrofisiológicas de las estructuras corticales y revelan una posible implicación en el proceso integrativo del sistema nervioso central. Estos estudios han sido confirmados por las investigaciones de Dobbing y Sands, 1971 ; Cragg , 1972 ; Giboud y Dupuis, 1972 ; Gugliemone y Cols., 1974 ; Winick , 1974 ; Dyson y Jones, 1976 ; Castellano y Oliveiro, 1976 ; Clos y Cols., 1977 ; Warren y Bedi, 1982 ; Cordero y Cols., 1985 ; Petit, 1988.

Estudios realizados en humanos por Kerpel - Fronius y Frank, en 1949 y más recientemente Brown, en 1966, han demostrado que en niños muertos por desnutrición proteico-calórica severa, el peso del cerebro es significativamente menor que lo normal. Los estudios realizados por Haberland y Aruna en 1974 en niños con síndrome de Pierre Robin demostraron una disminución del número total de neuronas, con hipoplasia de sustancia blanca cerebral y cerebelosa e inmadurez neuronal. Este último dato se basó en las siguientes características histológicas de la neurona : núcleo alargado de forma vesicular, nucléolo prominente y cuerpos de Nissl escasos. Se encontró además disminución del número de neuronas de la III capa de la corteza parietal inferior derecha del lóbulo de la insula, disminución de la mielina en los

ganglios basales, en la corteza cerebral y en hipotálamo, astro _
fibrosis cortical marginal y una ligera desmielinización de los
fascículos corticopontinos y piramidal. En el cerebelo se obser _
vó una pérdida difusa de las células de Purkinje con fragmen _
tación de las fibras de las células en Cesta. Asimismo Eckhart y
y Cols. en 1976 han descrito alteraciones bioquímicas del ARN
y ADN, proteínas, glucósidos, lípidos, enzimas y un desequilibrio
de aminoácidos esenciales. Si la desnutrición se presenta durante
el período crítico del desarrollo y existe además deficiencia
de isoleucina, Leucina, y triptófano, se limita la división celu _
lar y da como resultado una reducción en el número de células.

En el niño desnutrido es fundamental esta _
blecer, no únicamente la alteración de la conducta, sino la ve _
locidad, la dirección, la amplitud y el ritmo de su desarrollo
(Cravioto y Cols., 1966 ; Cravioto y DeLICardie, 1971; Galler y
Solimano 1984 ; Galler y Ramsey , 1985). Cravioto y Arrieta,
en 1982 llevaron al cabo varios estudios relacionados con el
desarrollo neurointegrativo de niños desnutridos y encontraron un
menor desarrollo de la integración auditivo-visual en los niños
expuestos a un alto riesgo nutricional. Estos estudios tienen
dos implicaciones de gran trascendencia :

A. Proporcionan un argumento más a la sugerencia de que los
cambios neurológicos que ocurren en animales experimentales
alimentados con dietas hipoproteicas e hipocalóricas, pueden ocu _
rrir en el humano desnutrido y quizá con mayor severidad si afec _
tan el período crítico postnatal; y B. Que un trastorno prima _

rio en la habilidad para integrar estímulos en las modalidades sensoriales pueden incrementar el riesgo de ser un lector deficiente.

Estudios realizados por Genina Galler y Solimano en 1984 ; Galler y Ramsey, 1985 describen que la desnutrición en el primer año de vida está asociada a una reducción del coeficiente intelectual y a un abatimiento de la atención. Esto trae como consecuencia un bajo desarrollo académico con todas las consecuencias psicosociales que ello acarrea. Se consideran dos hechos significativos en el aprendizaje: la formación de reflejos condicionados y la adquisición de habilidades académicas. En la mayoría de las situaciones de condicionamiento , lo que se demanda es la integración de los estímulos , cada uno de los cuáles pertenece a una diferente modalidad sensorial. Por ejemplo , en experimentos de laboratorio , el condicionamiento de la salivación, se asocia a un estímulo de sabor con otro de tipo auditivo o visual, por lo que se requiere una equivalencia entre ellos. Si las relaciones entre las modalidades sensoriales son inadecuadas, el condicionamiento puede retardarse o ser ineficaz y si no ocurre la integración sensorial a edades normales, se puede tener el riesgo de un aprendizaje primario inadecuado (Galler y Solimano, 1984 ; Galler y Ramsey, 1985).

La interferencia del desarrollo intersensorial coloca al niño en un riesgo de fallar en sus dos años preescolares, que son los que ayudan a establecer una estructura normal de condicionamiento y aprovechamiento en sus años escolares

para adquirir una educación integral (Cravioto y Arrieta, 1982).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Basados en los antecedentes mencionados, se deduce que las espinas dendríticas de diferentes partes del sistema nervioso central sufren alteraciones en diferentes patologías, principalmente consistentes en espinas anormalmente más largas y tallos más delgados que lo normal. Y aunque las espinas anormales hacen contacto con axones normales, se deduce que el principal bloqueo de la transmisión sináptica reside en las espinas dendríticas. Aunque actualmente es muy difícil establecer una relación directa entre la morfología alterada de las espinas y las manifestaciones clínicas en diferentes síndromes.

Novavková en 1962, comparó ratas destetadas a los 21 días, con otras destetadas a los 30 días y observó que el destete a edad más temprana inhibía las reacciones de aprendizaje y conducta con respecto al sonido de un timbre eléctrico, ya que existe una disminución de las reacciones a tales estímulos y asimismo la conducta no fué la adecuada (Referido por Fifková, 1985). En estos animales de experimentación se ha demostrado claramente que la desnutrición en etapas tempranas, que impide el desarrollo, reduce asimismo la subsiguiente capacidad de aprendizaje, la memoria y la conducta. (Scrimshaw y Gordon, 1968).

Todas estas observaciones se deben a que al nacer, el cerebro aumenta de peso a razón de 1 a 2 mg/min, por consiguiente cabría esperar que una deficiencia proteínica que por su gravedad, redujera peso y estatura, limitaría el crecimiento del cerebro, por lo que el resultado sería un cerebro con poco peso, en relación con el tamaño corporal el cuál es pequeño para la edad del animal.

En el humano, durante los dos primeros años de vida postnatal, el cerebro alcanza el 80% del peso que tendrá cuando sea adulto, lo que contrasta con su peso corporal, que es sólo algo más del 20% del que tendrá el adulto. Así pues, los primeros dos años de desarrollo del niño son comparables con las primeras cuatro semanas de vida de la rata.

Después de llevar al cabo una revisión completa de lo que son las espinas dendríticas, sus funciones, su distribución, morfología y factores que la afectan, así como el haber revisado diversos estudios de desnutrición proteico-calórica en diferentes especies animales, nos encontramos ante el problema, de que todavía se ignora cuál es el sustrato anatómico responsable de las alteraciones psiconeurológicas que afectan al niño desnutrido. Es posible que las estructuras sinápticas de la corteza cerebral, responsables de la integración de conexiones múltiples entre dendritas, axones y cuerpos neuronales, tengan alguna participación en este proceso, ya que se ha encontrado que en ciertos padecimientos con déficit mental, las espinas dendríticas son anormales cualitativa y cuantitativamente.

Quedarían algunas interrogantes por contestar como por ejemplo ¿ Que alteraciones causa la desnutrición proteico-calórica en las capas II y III de la corteza cerebral, en niños entre los dos meses y los dos años de vida postnatal, ya que éstas, junto con la V capa son las primeras en formarse?

¿ Por qué razón la parte inicial de la dendrita no presenta espinas ?

¿ Existe algún factor de crecimiento natural o sintético que pudiera producir un crecimiento de las espinas dendríticas en los estados de desnutrición grave ?

¿ Que cambios morfológicos y numéricos existirán en las espinas dendríticas de la V capa de las neuronas piramidales de la corteza cerebral en niños con desnutrición grave entre los 2 meses y los dos años de edad ?

¿ Existirán cambios en la longitud de la dendrita apical de la V capa de la corteza cerebral, en niños con desnutrición grave entre los 2 meses y los 2 años de edad en comparación con los niños no desnutridos ?

3. HIPOTESIS

Existen alteraciones psiconeurológicas causadas por la desnutrición; por otra parte se han demostrado cambios anatómicos en las espinas dendríticas en los individuos afectados por diversas patologías asociadas a alteraciones psiconeurológicas y bioquímicas importantes. También se han observado cambios de plasticidad cerebral, de memoria y aprendizaje en la desnutrición proteico-calórica, por lo que puede pensarse que el sustrato morfológico de esas alteraciones neurofuncionales puede encontrarse en cambios anatómicos de las espinas dendríticas de la corteza cerebral.

4. OBJETIVOS

GENERAL.- Estudiar la estructura de la corteza cerebral en niños con desnutrición grave entre los 2 y los 24 meses de edad, con el método rápido de Golgi modificado.

OBJETIVOS PARTICULARES.-

- 4.1 Medir la longitud de la dendrita apical de las neuronas piramidales de la V capa de la corteza cerebral, desde el soma hasta la bifurcación.
- 4.2 Estudiar las espinas dendríticas de las neuronas piramidales de la V capa de la corteza cerebral, con análisis de su número, distribución y morfología.

5. MATERIAL Y METODOS

Se obtuvieron 13 cerebros de niños desnutridos, cuya edad fluctuó entre los 2 meses y los 2 años de edad, procedentes de autopsias recientes del Departamento de Patología del Hospital Infantil " Federico Gómez ". Se dividió al grupo de estudio en tres subgrupos de edad : de 2 a 8 meses, de 9 a 15 meses y de 16 a 24 meses. Esta división se basó en estudios comunicados por Marín-Padilla en 1974, quién comunicó sobre una formación de espinas dendríticas regular desde el nacimiento hasta los 8 meses de edad y un aumento visible entre los 9 y los 15 meses de edad aproximadamente, después no se observan cambios importantes hasta el final de los 2 años.

La distribución de los niños por edades fué como sigue: 4 niños no desnutridos del grupo de edad de 2 a 8 meses; 2, de 9 a 15 meses, y 1 de 16 a 24 meses. En el caso de los niños desnutridos fué como sigue: 6, de 2 a 8 meses ; 3, de 9 a 15 meses, y 4 de 16 a 24 meses. De todos los casos se tomaron cortes de cerca de 1 cm³, de tres áreas de corteza cerebral : motora, somestésica y occipital.

Para la selección de casos se utilizaron los siguientes criterios:

5.1 CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron cerebros de niños desnutridos que no habían padecido ninguna infección del sistema nervioso central, autopsiados dentro de las primeras 24 horas después del fallecimiento y cuyos cerebros hubieran estado en buenas condiciones de preservación (refrigerados). En todos los casos, se comprobó por historia clínica y determinación de talla y peso, el grado de desnutrición, de acuerdo a las tablas de Schultz (utilizadas en el Hospital Infantil de México).

5.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron cerebros macerados o con patologías morfológicamente visibles tales como traumatismos, hemorragias meningitis, cisticercosis, etc. o aquellos que hubieran sido fijados en formol, por impedir la realización correcta de la técnica de Golgi.

5.3 CRITERIOS DE NO INCLUSION

Todos los síndromes con anomalías congénitas.

5.4 CRITERIOS DE SELECCION DE CONTROLES EN NO DESNUTRIDOS

Para la selección de controles en los no desnutridos utilizamos los siguientes criterios: independiente _ mente del diagnóstico postmortem en los niños a estudiar, estos deberían de tener una talla y un peso promedio de acuerdo a las tablas de Schultz (utilizadas en el Hospital Infantil de México y aprobadas por la Sociedad Mexicana de Pediatría).

5.5 TECNICAS HISTOLOGICAS

Los métodos ideados por Golgi para el estu_ dio de la morfología de las neuronas son dos : Uno llamado de im_ pregnación negra y el de coloración gris con bicloruro de mercurio. El método de coloración negra es el más utilizado por los neuropatólogos: Se endurece al tejido nervioso con bicromato de potasio o líquido de Müller, y luego se impregna con nitrato de plata, lo que resulta con un precipitado rojo de cromato argénti_ co que precipita las proteínas del soma, de las dendritas y del axón, lo que permite observar en coloración negra las fibras de las células, sobre un fondo amarillento claro y transparente. De este método de cromato argéntico existen dos procedimientos : el rápido y el lento.

Para el presente estudio se seleccionó el procedimiento rápido del cromato argéntico con algunas variantes del original (Ramón y Cajal y De Castro, 1972).

Se obtuvieron bloques de tejido nervioso de cerca de 1 cm³, de las áreas corticales motora, somestésica y occipital. Se incluyeron las piezas por 5 días en mezcla osmio-bicrómica, en el caso de los niños no desnutridos; y en el caso de niños desnutridos, la induración fué de 8 días, porque el tejido de estos no se impregnaba en poco tiempo.

En las primeras horas después de retirar las piezas de la mezcla osmio-bicrómica, se lavaron rápidamente con nitrato de plata al 0.75% (marca Merck) y se volvieron a sumergir en la mezcla osmio-bicrómica.

La cantidad de líquido indurante fué proporcional al número de piezas fijadas, es decir 5 ml de mezcla osmio-bicrómica por cada pieza incluida; se guardaron las piezas en viales, cubiertas con papel aluminio y en la obscuridad, a una temperatura ambiente entre los 20 y 26 grados centígrados. Retiradas las piezas de la mezcla osmio-bicrómica, después del tiempo correspondiente en cada caso, se lavaron nuevamente con nitrato de plata al 0.75% por 36 horas para que se impregnaran las espinas dendríticas, ya que esta sustancia tiene una función reveladora.

Retiradas las piezas del nitrato argéntico se hizo una modificación en la técnica original, que consistió en la deshidratación de tejido con el empleo del histokinette, el cuál es un procesador de deshidratación de tejidos e infiltración en parafina, con el siguiente orden : a) etanol al 60%, b) etanol

al 70%, c) etanol al 80%, d) dos cambios de etanol al 96% , e) dos cambios de etanol absoluto, f) mezcla 1:1 de etanol-xilol g) dos cambios de xilol y h) dos baños de parafina blanca (marca Merck) a 60 grados centígrados.

Se obtuvieron cortes entre 150 a 200 μm de espesor con un microtomo de deslizamiento, a diferencia de los cortes clásicos con cuchilla a mano. Se recogieron los cortes en xilol, donde permanecieron cerca de 10 minutos y posteriormente se sumergieron en aceite de clavo de 10 a 20 minutos para aclarar. Se colocaron los cortes sobre el portaobjetos, se secaron con papel filtro y se aplicó una moderada presión sobre ellos, para extraer el aceite de clavo sobrante. Finalmente, los cortes se escurrieron perfectamente y se recogieron con un pincel de pelo de camello del No. 2 y No. 4, de acuerdo al tamaño y consistencia del tejido. Después se lubricaron los cortes con una solución de resina de Damar, se cubrieron con cubreobjetos y se examinaron con un microscopio de luz transmitida, marca Zeiss, o con un fotomicroscopio de Reichert Ultraphot.

5.5.1 PREPARACION DE SOLUCIONES

MEZCLA OSMIO-BICROMICA

En un frasco ámbar limpio se rompe la ampolleta de 1 gramo de tetróxido de osmio (Marca sigma) y se agregan 100 ml de agua bidestilada y desionizada; se deja disolver durante 24 horas a 48 horas y después se le adicionan 333.3 ml de bicromato de potasio al 3% , se deja reposar por 24 horas y ésta es la mezcla de induración.

SOLUCION DE NITRATO DE PLATA

La solución de nitrato de plata (marca Merck) se prepara al 0.75% en agua bidestilada y desionizada.

5.5.2. VARIABLES HISTOLOGICAS ESTUDIADAS

- A. Longitud de la dendrita apical en neuronas de la V capa de la corteza cerebral, desde el soma hasta la bifurcación únicamente.
- B. Número de espinas dendríticas cada 50 μm en dendritas apicales de neuronas de la V capa de la corteza cerebral.
- C. Morfología de las espinas dendríticas en las dendritas apicales de las neuronas de la V capa de la corteza cerebral.

5.5.3. METODOLOGIA MORFOMETRICA

Para cada caso se observaron 10 células de cada una de las áreas estudiadas, motora, sometéica y occipi_ tal y se calculó la longitud total de la dendrita y el número de espinas por cada segmento de 50 μm con un microscopio óptico Carl Zeiss, con una lente planapocromática 40X, con una apertura numé_ rica de 1.0 y con una retícula óptica calibrada con cuadros de 1.0 μm por lado.

5.5.4. METODOLOGIA ESTADISTICA

Los datos numéricos (longitud dendritica y número de espinas por 50 μm , así como la cantidad total de espi_ nas) se alimentaron a una computadora olivetti PR-24 y se proce_ saron con el paquete estadístico " Statistical Package of the Social Sciences " y fueron sometidos a las siguientes pruebas es_ tadísticas paramétricas : "t" de student, análisis de varianza y la normal standard (Yan-Luch-Chou, 1972).

5.5.5. FOTOGRAFIA

Se realizaron ⁴⁵ fotografías seriadas de dendritas desde el cuerpo neuronal hasta su bifurcación entre la II y la III capas corticales, por lo que fué necesario hacer de 8 a 12 fotografías por dendrita. Una vez reveladas y ampliadas se procedió a hacer un fotomontaje para empalmar toda la longitud dendritica. Esto se volvió a fotografiar en Reprovit Leitz, para obtener la ilustración final de la neurona con su dendrita apical completa. Esta técnica aunque tediosa y compleja es la única que permite ilustraciones adecuadas, ya que el espesor del corte y la orientación de las estructuras no permite lograr enfoques adecuados en extensiones mayores a 100 μ m. También se hicieron fotografías a mayor amplificación (900 a 1000X) para estudiar la morfología de las espinas dendriticas en las áreas seleccionadas.

6. RESULTADOS

A continuación se describen las tablas relacionadas con los datos generales: peso, estatura, grado de desnutrición, peso del encéfalo y la diferencia de porcentaje obtenido entre los niños no desnutridos y los desnutridos, así como los diagnósticos postmortem.

En la tabla No. 1 se describen, el peso y estatura del grupo testigo y se observa que no hay diferencias con los pesos promedio tomados de la tabla de Schultz.

En la tabla No. 2 se describen los pesos y estaturas de los trece casos del grupo de niños desnutridos. Se observa que la diferencia de peso es entre un 35% a un 40% menor que en los sujetos no desnutridos. Asimismo, la talla presenta una diferencia de porcentaje entre un 14% y un 25% menos que en el grupo testigo. Con estos datos es posible verificar que todos los sujetos estudiados, tenían desnutrición severa.

En la tabla No. 3 se describen los diagnósticos postmortem del grupo de niños no desnutridos. Asimismo en la tabla No. 4 los de los niños desnutridos.

En la tabla No. 5 se describen los pesos del cerebro del grupo control y en la tabla No. 6 los del grupo de niños desnutridos. Se observa que en estos últimos el peso encefálico siempre fué menor entre un 15% a un 40% por debajo de lo normal.

Mediante el estudio con microscopio de luz, con fotografías múltiples (fotomontaje) y dibujos en cámara clara se investigaron las variables ya mencionadas:

1) Longitud de la dendrita apical de las neuronas piramidales de la V capa de la corteza, hasta su bifurcación entre la II y la III capa cortical, 2) morfología de las espinas dendríticas en esa estructura únicamente, 3) número y distribución de las espinas a lo largo de la dendrita, sin tomar en cuenta ninguna de sus ramificaciones.

Se debe subrayar que no se estudiaron el número y tipo de arborizaciones dendríticas, ni las espinas en esas ramificaciones secundarias . Tampoco se intentó cuantificar y clasificar a las espinas en sus tres variedades anatómicas descritas por otros autores por considerar la difícil y muy subjetiva dicha clasificación. En cada caso se estudiaron 10 neuronas por corte de cada área, la selección se hizo cuidadosamente para medir sólo dendritas apicales, desde el soma hasta su bifurcación aproximadamente hasta la capa II. Fué necesario encontrar los sitios más adecuados y transparentes para analizar detalladamente la estructura de las espinas dendríticas y para realizar microfotografías a gran aumento. Tampoco se intentó la medición del tallo ni del botón de estas estructuras.

Las diferencias histológicas de los cortes obtenidos de la corteza cerebral entre el grupo de niños no desnutridos y desnutridos fueron muy evidentes y podrían describirse

en : a) organización cortical, b) arborizaciones, c) interco _
nexiones, d) longitud de la dendrita, e) morfología dendrítica,
y f) cuantificación de espinas dendríticas.

En el grupo de niños no desnutridos, se ob_
servaron dendritas basales y oblicuas bastantes ramificadas, con
presencia de numerosas espinas, las cuáles, como se mencionó con
anterioridad, no están incluidas en el presente trabajo, por ha _
berse limitado a la dendrita apical. Con respecto a esta estruc _
tura, se le observó un trayecto tortuoso, más visible en el seg _
mento intermedio, que en los segmentos proximales y distales de
la misma. Por el contrario, en el grupo de niños con desnutrición
se observó una trama neuronal bastante irregular, es decir, no
daba el aspecto de un tejido nervioso muy abundante, como en los
niños no desnutridos. El tejido nervioso presentó una menor im _
pregnación, se observaron dendritas basales aparentemente más lar _
gas que las observadas en los niños no desnutridos. Asimismo, se
observó una aparente disminución del tamaño de las neuronas pira _
midales de la V capa y la presencia de numerosos astrocitos proto
plasmáticos.

6.1 LONGITUD DE LA DENDRITA APICAL

En La gráfica No.1 se describe la longitud
de las dendritas apicales obtenida el estudio de 10 neuronas por
área cortical analizada, al comparar los sujetos no desnutridos
(70 dendritas apicales por área), con los desnutridos (130 den

dritas apicales por área). La longitud promedio de las dendritas apicales en el área motora en los niños no desnutridos fué de $8.39.3 \pm 52.4 \mu\text{m}$ y en los desnutridos de $560.4 \pm 65.2 \mu\text{m}$ con una $p < 0.001$ y una $z = 31.35$; la longitud en el área somestésica para los niños no desnutridos fué de $787.1 \pm 64.1 \mu\text{m}$, no así para los desnutridos, quienes presentaron una longitud de $546.2 \pm 43.9 \mu\text{m}$ con una $p < 0.001$ y una $z = 30.82$; por último en el área occipital, la longitud de la dendrita apical fué de $735.7 \pm 54.6 \mu\text{m}$ en los niños no desnutridos y en los desnutridos de $523.8 \pm 57.5 \mu\text{m}$, con una $p < 0.001$ y una $z = 25.3$. Es visible que en todos ellos la longitud de las dendritas apicales fué significativamente menor en los casos problema. Se obtuvo una diferencia de porcentaje en la longitud de las dendritas apicales de un 33% en el área motora, un 30.61% en el área somestésica y un 28.92% en el área occipital. En la gráfica No. 2 se representa la longitud total de las dendritas apicales en los dos grupos estudiados. En los niños no desnutridos, la longitud total de las dendritas apicales fué de $787.4 \pm 71.0 \mu\text{m}$ y en los niños desnutridos fué de $543.5 \pm 58.1 \mu\text{m}$ y en los niños desnutridos fué de $543.5 \pm 58.1 \mu\text{m}$, con una $p < 0.001$ y una $z = 45.3$, se obtuvo un 30.98% menos de diferencia en la longitud total de dendritas apicales entre no desnutridos y desnutridos.

6.2 MORFOLOGIA DENDRITICA

En los niños no desnutridos se observó una distribución y morfología regular de estos apéndices ; se encontraron las espinas romas, las fungiformes y las filiformes tal como lo señalan Peters, y Kaiserman-Abramof (1970), en la distribución y proporción ya informadas (Fig.2). Por el contrario, en los sujetos desnutridos las espinas tenían formas anormales, con tallos largos y filiformes, fusiones arborizaciones y dilataciones de las cabezas (Fig. 3 y 4), semejantes a las encontradas en sujetos con retraso mental o motor pero sin alteraciones cariotípicas (Purpura, 1974).

Además de las espinas morfológicamente alteradas existieron anomalías en la distribución, ya que se observaron segmentos dendríticos sin espinas y el número fué consecuentemente menor (Fig. 5) Estas espinas con morfología anormal podrían llamarse genéricamente espinas " displásicas ", término más preciso que el de " disgénicas" como han propuesto otros autores (Púrpura, 1974) . Es pertinente hacer notar que estas formas anormales sólo se presentaron rara vez en las dendritas de sujetos normales, mientras que fueron particularmente numerosas en niños desnutridos.

6.3 CUANTIFICACION DE ESPINAS DENDRITICAS

En la gráfica No.3 se ilustra el número de espinas por segmento de 50 μ m, por área en los dos grupos de niños estudiados, no desnutridos y desnutridos. En el área motora de los no desnutridos, el número de espinas por segmento de 50 μ m fué de 22.2 ± 0.402 , y en los desnutridos, 17 ± 0.298 con una $p < 0.001$ y una $z = 10.58$; en el área somestésica, en los no desnutridos, fué 22.0 ± 0.419 y en los desnutridos. 16.9 ± 0.292 con una $p < 0.001$ y una $z = 10.27$ mientras que en el área occipital, en los no desnutridos se contaron 22.0 ± 0.421 y en los desnutridos, 18.3 ± 0.303 con una $p < 0.001$ y una $z = 7.31$. El número de espinas por segmento, cada 50 μ m fué menor en los niños desnutridos, en quienes las áreas motora y somestésica fueron más afectadas que la occipital. Asimismo se calculó el número total de espinas de dendritas apicales por área cortical en ambas poblaciones de niños no desnutridos y desnutridos. (Gráfica 4) Se observaron diferencias significativas, ya que en los niños no desnutridos, el número total de espinas dendríticas fué de 372.7 ± 36.5 y en los desnutridos de 180.7 ± 44.6 con una $p < 0.001$ y una $z = 30.87$; en el área somestésica; el área motora de los niños no desnutridos, el número total de espinas dendríticas fué 345.3 ± 26.8 y en los desnutridos fué de 183.7 ± 29.4 con una $p < 0.001$ y una $z = 38.22$; por último en el área occipital el número total de espinas dendríticas en los niños no desnutridos fué de 323.9 ± 44.5 y en los desnutridos de 191.4 ± 31.7 con una $p < 0.001$ y una $z = 24.37$. Se

obtuvo una diferencia de porcentaje de 51.52% en el área motora; 46.76% en el área somestésica y 40.91% en el área occipital.

La gráfica No.5 representa el número total de espinas dendríticas en las dos poblaciones de niños estudiados no desnutridos y desnutridos. En el primer grupo se encontraron 347.3 ± 41.6 y en el segundo, 185.3 ± 36.1 , con una $p < 0.001$ y una $z = 49.66$

Las gráficas 6,7, y 8 corresponden al grupo de niños que se estudiaron por grupos edad, en este caso, de 2 a 8 meses ; se estudiaron las áreas motora, somestésica y occipital, y se tomaron como parámetros el número de espinas y la longitud de la dendrita apical de las neuronas de la V capa cortical.

Las gráficas 9, 10 y 11 corresponden al grupo de niños de edad comprendida entre los 9 y los 15 meses, en que se tomó en cuenta los parámetros anteriores: número de espinas y longitud de la dendrita apical en las tres áreas estudiadas. Los datos correspondientes a los grupos de niños de 16 a 24 meses de edad, tanto desnutridos, como no desnutridos aparecen en las gráficas 12, 13 y 14.

En resumen, el número total de espinas por dendrita en todas las áreas fué significativamente menor en los niños desnutridos. Pudiera pensarse a primera vista que ésto fuera consecuencia de la menor longitud de la dendrita, pero no es así, pues cuando se analiza su número y distribución a lo largo de la dendrita apical, llama la atención que en todas las

áreas en las primeras 200 a 300 μm proximales al soma neuronal, el número de espinas es semejante entre el grupo de los niños no desnutridos y desnutridos. Sin embargo, en las regiones más distales, la diferencia resulta muy marcada (gráficas 6 a 14). Parece que la parte más afectada por el déficit nutricional es la mitad distal de la dendrita apical.

Con los datos obtenidos, es evidente que existen tramos cortos de las dendritas apicales desprovistos de espinas en las áreas distales en los niños desnutridos y algunas dendritas casi desprovistas de espinas (Fig. 5). Aunque no se cuantificó el número de las ramificaciones secundarias, fue evidente que éstas eran escasas en los sujetos problema, así como la cantidad de interconexiones horizontales. En suma, los niños desnutridos presentan neuronas corticales piramidales con dendritas apicales más cortas y con menor número de espinas, que las correspondientes a niños no desnutridos de edad semejante. El menor número de espinas fue más evidente en los dos tercios distales y a esto se aunó un menor número de ramificaciones dendríticas secundarias. También la morfología se encontró alterada, con numerosas espinas displásicas y áreas desprovistas de espinas dendríticas en las neuronas de niños desnutridos.

Por último cabe destacar que las anomalías aquí descritas son tan claras y evidentes que aún sin cuantificación, ni cálculos estadísticos es posible distinguir el aparato espinodendrítico de un niño desnutrido, de aquel correspondiente a un niño no desnutrido.

Estas alteraciones semejan las encontradas en sujetos con anomalías cromosómicas, en sujetos seniles y en individuos con retraso mental o neurológico de diversa etiología (Marin-Padilla, 1972; Púrpura, 1974; Fifková, 1985).

7. DISCUSION

Los resultados obtenidos en este trabajo, confirman las observaciones previas en modelos experimentales y algunas en humanos (Gambetti y Cols., 1974; Wurthman, 1982) y muestran que en la desnutrición proteico-calórica en el niño durante los primeros 24 meses de edad afecta profundamente el desarrollo del sistema nervioso central, en especial el aparato espinodendrítico de las neuronas de la V capa de la corteza cerebral, tanto en las áreas somestésicas como motora y visual. Nuestro estudio con el método rápido de impregnación argéntica de Golgi, y por medio de microscopía óptica y de cuantificación de estructuras analizadas, revela que hay anomalías morfológicas y cuantitativas de las dendritas y sus espinas en la corteza cerebral de los niños desnutridos.

Aunque con anterioridad Marín - Padilla (1974) y Púrpora (1974) habían descrito cambios en estas estructuras en niños con retraso mental, en el presente estudio se comunican por primera vez estas alteraciones en un grupo seleccionado de niños con desnutrición severa.

Las alteraciones de las espinas dendríticas en este trabajo se refieren fundamentalmente a una disminución del número, a una distribución irregular a lo largo de la dendrita y a francas alteraciones morfológicas de las

espinas. Con respecto a las dendritas apicales estudiadas, éstas presentan alteraciones apoyadas fundamentalmente en el acortamiento de las mismas en relación al grupo testigo. Además, en el exámen microscópico se observó una disminución muy significativa de las ramificaciones dendríticas secundarias por lo que se infiere que también haya alteraciones de las conexiones de estas estructuras con las diferentes capas cerebrales, tanto con las fibras de asociación vertical, como las horizontales. .

Desde el punto de vista de maduración y diferenciación celular, las espinas dendríticas localizadas en diferentes zonas del sistema nervioso central, representan la entrada de información sensorial, tanto específica como inespecífica, en que los sitios postsinápticos tienen una gran importancia funcional en el proceso de captación sensorial (Carlin y Cols., 1980; Miller, 1981; Galler y Ramsey, 1985). Además la maduración ontogénica de las neuronas corticales se asocia de manera importante, a las aferencias que inducen el crecimiento de las espinas (Fifková , 1985) , ya que el cúmulo de información exógena (ambiental) contribuye como factor trófico siempre y cuando existan los elementos nutricionales adecuados (Chase y Martin, 1985; Vahlquist, 1972 ; Clark y Cols., 1973 ; Castellano y Oliveiro, 1976; Wurthman, 1982).

El estudio del desarrollo de las neuronas involucra un análisis de factores genéticos (intrínsecos) y factores externos (extrínsecos) relacionados con el medio ambiente. Las neuronas de Purkinje de la corteza cerebelosa han sido objeto

de diversos tipos de estudios en los que se incluyen los morfológicos correlativos con aspectos funcionales referentes al tipo de inervación que reciben (Palay y Chan, 1974). Al estudiar el desarrollo de las neuronas de Purkinje en el animal intacto y al estudiar el desarrollo de células de Purkinje en un medio de cultivo con el empleo de la técnica de Golgi-Cox modificada, se observó en el animal intacto, la formación de células inmaduras en el periodo de 0 a 3 días, formación de prolongaciones dendríticas en el periodo de 4 a 6 días, formación de espinas en el soma neuronal en el periodo de 7 a 10 días y la formación de la dendrita apical en el periodo de 15 días. El desarrollo de las neuronas de Purkinje en cultivo fué igual durante los primeros 10 días a pesar de la ausencia de aferencias extracerebelares y las condiciones especiales del medio de cultivo. Sin embargo, no se observó laminación de la corteza, las neuronas de Purkinje no presentaron una dirección uniforme, lo que dió como resultado la existencia de neuronas maduras con una morfología francamente alterada caracterizada por la presencia de gran cantidad de dendritas y espinas en el soma y ausencia completa del desarrollo de las prolongaciones dendríticas más pequeñas. Todo ésto nos hace concluir la importancia del medio ambiente como un factor trófico responsable de un buen desarrollo neuronal (Hendelman y Aggerwal, 1980).

Existen numerosos estudios previos acerca del efecto de la desnutrición sobre la maduración y estructuración del aparato cortical neuronal en animales experimentales

(Eayrs y Goodhead, 1959; Gugliemone y Cols., 1974 ; Telang y Fuller, 1984). Se sabe con precisión que la desnutrición cuando afecta al individuo en la etapa crítica del desarrollo del cerebro, particularmente en los mamíferos superiores (Smart y Cols., 1973), produce alteraciones similares a las descritas en el presente trabajo. Por lo tanto, nuestras observaciones confirman trabajos anteriores realizados por otros autores al producir desnutrición en animales de experimentación y dan apoyo anatómico a las investigaciones de tipo fisiológico y bioquímico en condiciones de inmadurez del aparato neuronal cortical (Vahlquist 1972; Clark y Cols., 1973; Winick, 1974; Gugliemone y Cols., 1974; Davison, 1977).

Los estudios de Dobbing y Sands en 1971 y posteriormente los de Cordero y Cols., en 1985, en animales experimentales con el empleo también del método de Golgi en fragmentos de neocorteza, demostraron una clara disminución de las ramificaciones basales de las dendritas en las células piramidales de la V capa de la corteza cerebral. Igualmente Salas y Cols., en 1974 observaron en ratas parcialmente desnutridas por medio de la reducción del período de lactancia, existe una disminución del número total de fibras, de las células cerebrales piramidales por área, así como una disminución del espesor de las dendritas y de la cantidad de espinas en el mismo estrato cerebral de la corteza occipital. Estos datos concuerdan con las observaciones presentadas aquí y con las de West y Kemper en 1976 quienes demostraron que la desnutrición en la rata detiene la ma_

duración de las sinapsis y produce una reducción del número de esas uniones.

Es importante recordar que las espinas dendríticas representan la parte postsináptica en las neuronas que las poseen. Así, la disminución del tamaño de la dendrita apical y el menor número de espinas dendríticas son por lo mismo, indicativas de una disminución del aparato sináptico. Por lo tanto, puede correlacionarse claramente esta alteración morfológica con las alteraciones funcionales y bioquímicas que se han descrito en las cortezas de animales desnutridos. Estas alteraciones morfológicas han sido sospechadas en el humano, pero hasta la fecha no habían podido ser demostradas en estudios histológicos de cortezas cerebrales de niños desnutridos.

Las alteraciones morfológicas de las espinas dendríticas también indican una alteración de su desarrollo. Estas anomalías que hemos llamado "displásicas" y que otros autores han descrito como alteraciones "disgenéticas" indican que la formación de éstas estructuras tienen relación con el aporte nutricional del individuo en la etapa crítica del desarrollo del cerebro. Un aspecto debatido del desarrollo cerebral es la relación entre el efecto determinante de los factores intrínsecos y los ambientales en la estructura y función del cerebro maduro. Es posible que cada uno de ellos influya de manera distinta sobre los circuitos cerebrales y sobre su funcionalidad (Vrensen y Müller, 1981).

Es posible que existan dos fenómenos imbricados que expliquen esta alteración morfológica; por una parte podríamos considerar que la falta de nutrientes impide de alguna forma la síntesis adecuada de proteínas y otras macromoléculas para que se estructuren regularmente las espinas dendríticas; y por otra parte, aquellas que logran desarrollarse en algún momento de la vida, no encuentran fácilmente su contacto con las otras fibras de la corteza cerebral y entonces desarrollan esos tallos y formas en palillos de tambor, que son tan característicos en estos casos. Estas espinas gigantes y elongadas se han encontrado en el cerebelo de la rata desnutrida y semejan a las que ocurren en lesiones virales inducidas experimentalmente. (Hillman y Chen, 1985). Ya otros autores han demostrado, con técnicas de microscopía electrónica que existe una disminución importante del número de sinapsis por área de corteza cerebral de los animales desnutridos (Gambetti y Cols., 1974 ; Cotman y Nadler, 1978). Estas alteraciones del aparato axodendrítico tienen semejanza y en muchos casos son idénticas, a las descritas por diferentes autores (Clark y Cols., 1973 ; Marín-Padilla, 1974 ; Púrpura , 1974), en casos de anomalías cromosómicas, como el síndrome de Down y el síndrome de Patau. En casos de retardo mental sin anomalías cromosómicas o en casos de fenilcetonuria (Davison, 1977), En estos últimos se ha sugerido que la anomalía de síntesis de proteínas y de los sistemas enzimáticos responsables para la conversión de fenilalanina a tirosina sean los responsables de estas alteraciones morfológicas (Eckhart y Cols., 1976; Rajalakshmi y

Parameswaran, 1974 a,b). Por lo tanto, es posible que la semejanza de los cambios morfológicos del aparato espinodendrítico encontrados en tan diferentes circunstancias, sean en parte, debidos a la existencia de las alteraciones bioquímicas comunes.

Es indudable que la restricción nutricional proteico-calórica durante la etapa crítica del desarrollo de la neocorteza, provoca una alteración del proceso de la diferenciación neuronal, cuyos efectos pudieran ser permanentes o difíciles de corregir a pesar de una rehabilitación nutricional intensa (Cravioto y Cols., 1966 ; Chase y Martin, 1985 ; Birch y Cols., 1971). Esto encuentra sustento experimental en estudios previos en animales sometidos a desnutrición en la etapa crítica del desarrollo cerebral ya que aún después de que se les aporte una dieta adecuada, estas alteraciones no desaparecen (Castellano y Oliveiro, 1976 ; Krigman y Hogan, 1976 ; Yoshida, 1985). Por otra parte, cuando la desnutrición ocurre después del desarrollo crítico del cerebro, no existen alteraciones anatómicas tan evidentes y la rehabilitación es efectiva (Yoshida, 1985). Nuestros estudios demuestran que en la desnutrición severa cuando afecta al niño durante los primeros 24 meses postnatales, que son precisamente aquellos durante los cuáles se lleva al cabo la maduración y el desarrollo cortical completo, se producen alteraciones graves semejantes a las informadas en mamíferos superiores. Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio donde se demuestra en humanos, las alteraciones ontogénicas, numéricas y morfológicas del aparato espinodendrítico. Es indudable que la repercusión funcio_

nal, tanto neurológica como psíquica de nuestros hallazgos deben ser importantes y requieren de estudios especializados en esos terrenos.

La plasticidad, fenómeno postnatal, en que se involucra a las interconexiones neuronales, depende en gran medida de la estimulación temprana. El programa genético es constante y provee al cerebro con unas 10^{11} neuronas (Aoki y Siekevitz 1988). Sus conexiones o "alambrado" varían, según las circunstancias postnatales y pueden estimarse con el estudio de las sinapsis (Aoki y Siekevitz, 1988). Estas estructuras son muy numerosas y pueden llegar a un número tan elevado como 10^{15} en la corteza cerebral solamente (Changeux, 1987). Nuestra metodología y muestreo de los cerebros estudiados sólo permite tener una idea muy limitada del proceso patológico y lo mismo ocurre con estudios similares u otros que emplean microscopía electrónica y cálculos de sinapsis por área (Sholl, 1967; Feldamn y Peters, 1979). De cualquier modo nuestros resultados de observaciones restringidas a las neuronas piramidales de la V capa cortical y de la dendrita apical de éstas, desde el cuerpo neuronal hasta su bifurcación pueden extrapolarse al resto del cerebro por la similitud anatómica y funcional del plan genético de "alambrado" cerebral ya discutido anteriormente.

Los estudios de Cravioto y Cols., 1966 ; Cravioto y Arrieta, 1982 demostraron claramente que los niños desnutridos tienen serias alteraciones del desarrollo neurointelectivo. Es posible que en gran parte éstas sean debidas a la in-

terrupción de la maduración neuronal y del aparato espinodendrítico que produce la desnutrición durante el período de desarrollo intelectual, aunque otros estudios parecen apuntar al hecho de que las influencias externas, particularmente la estimulación y experiencia ambiental producirían efectos similares. De cualquier manera, tanto la desnutrición por si misma, con los cambios bioquímicos que le suceden, así como la estimulación externa deficiente, que contribuye a la plasticidad cerebral con todos los cambios bioquímicos y funcionales que acarrea, pudieran a la par, influir para producir los cambios anatómicos observados. Nuestros estudios aportan una base morfológica a los estudios de la esfera psicomotriz realizados en individuos desnutridos de corta edad (Cravioto y Cols., 1966). Es posible que todas estas alteraciones persistan al través de la vida, aunque algunas pudieran corregirse en parte, cuando se mejora la nutrición y los estímulos externos. Esto queda sin embargo, en el plano de la especulación, ya que harían falta estudios similares para demostrar lo que sucede después de la rehabilitación nutricional y estimulatoria de estos niños desnutridos.

Vale la pena señalar que los hallazgos de nuestro trabajo pudieran encontrar una aplicación diagnóstica, aún sin llevar al cabo la tediosa metodología cuantitativa y estadística. Hemos insistido en el capítulo de resultados, que los cambios morfológicos son tan evidentes que basta la observación microscópica por un individuo medianamente experimentado para diagnosticar este tipo de cambios en el aparato espinodendrítico.

Es válido proponer que el empleo de esta técnica sería de utilidad diagnóstica, tanto en material de autopsia como en casos seleccionados en los cuáles se requiere de biopsia cerebral, para conocer el estado de deterioro cortical, e inclusive para establecer un pronóstico del individuo afectado. La técnica de Golgi rápida, con las ramificaciones señaladas en este trabajo que comprenden la inclusión en bloques de parafina y los cortes en microtomo de deslizamiento, la hace suficientemente accesible para poder ser usada en cualquier departamento de patología medianamente equipado.

Se sabe que un buen número de neuronas e inclusive de conexiones sinápticas se desarrolla prolíficamente en la primera etapa de maduración cortical y que después, muchas de ellas desaparecen, para persistir únicamente aquellas que son de utilidad y que éstas a su vez son seleccionadas por los estímulos externos y la experiencia a la que ha sido sometido el individuo (Leuba y Rabinowicz, 1979 a,b). Sabemos que durante la desnutrición humana existen múltiples factores ambientales asociados, que influyen en el tipo de desarrollo psiconeurológico del niño ; el ambiente socioeconómico de pobreza limita la estimulación externa. Si este aparato espinodendrítico, ya de por sí deficiente es sometido posteriormente a estímulos para inducir la activación o la formación de nuevas conexiones sinápticas, es lógico que la respuesta será siempre deficiente. Por ello, es posible concluir que el deterioro del aparato espinodendrítico de las neuronas de la V capa cortical, en los niños desnutridos que

observamos en este trabajo, traduce un déficit muy importante del aparato sináptico. Aunque el estudio se limitó a las neuronas de la V capa cortical, las observaciones de otros autores en animales de experimentación y las nuestras propias señalan que una multitud de estructuras fibrilares y la red de conexiones inter neuronales se encuentra profundamente afectada. Es por ello que se puede fácilmente extrapolar esta observación al resto de la estructura fibrilar de la neocorteza.

El período de maduración cerebral, que en los humanos se inicia durante la vida fetal continúa durante 24 meses postnatales, representa probablemente la única oportunidad que el cerebro tiene para crecer y desarrollarse en forma adecuada. Por lo tanto, es muy importante que se evite cualquier clase de restricción o de agente nocivo durante este período, ya que las anomalías estructurales que resultan de ello, pueden impedir la recuperación adecuada y la rehabilitación subsecuente de estos sujetos.

8. CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en el presente trabajo se concluye :

1. Que la desnutrición proteico-calórica, es un factor determinante durante los primeros 24 meses de edad en el humano, ya que produce alteraciones profundas en el desarrollo del Sistema Nervioso Central, principalmente en las espinas dendríticas.
2. Las alteraciones de las espinas en este trabajo, resultantes de desnutrición severa, se refieren fundamentalmente a una disminución del número, una distribución irregular a lo largo de la dendrita apical y francas alteraciones morfológicas.
3. Las dendritas apicales estudiadas también presentaron alteraciones morfológicas, ya que presentaron un acortamiento de las mismas en relación al grupo testigo de niños no desnutridos.
4. Los hallazgos observados en el presente trabajo encuentran apoyo experimental en animales sometidos a desnutrición, en la etapa crítica del desarrollo cerebral.
5. Nuestros estudios demostraron que es indudable que la desnutrición proteico-calórica, durante la etapa crítica del desarrollo de la neocorteza provoca serias alteraciones en el proceso de diferenciación neuronal, cuyos efectos pudieran ser permanentes o difíciles de corregir, a pesar de una rehabilitación nutricional intensa.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Andersen, P., Sundberg, S.H., Sveen, O., Wigström, H., (1977) Specific long-lasting potentiation of synaptic transmission in hippocampal slices . Nature. 266: 737.

Aoki, B. H., y Siekevitz, P., (1988) Plasticity in brain development. Scient. Amer. 259: 31-42.

Angevine, J. B., y Sidman, R. L., (1961) Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse. Nature 192: 766-768.

Becker, E. L., y Jagadha, V., (1988) Structural adaptations of dendrites in the human brain during development and disease En : Petit, T. L., e Ivy, G. O. (Eds) Neural Plasticity A Lifespan Approach, 36 Alan R. Liss, Inc. New York. pp. 43-67.

Berry, M., y Rogers, A. N., (1965) The migration of neuroblasts in the developing cerebral cortex. J. Anat. 99: 691-709.

Birch, H., Pineiro, C., Alcalde, T., y Cravioto, J., (1971) Relation of Kwashiorkor in early childhood and intelligence at school age. Pediat. Res. 5: 579.

Boyce, S., y Fifková, E., (1980) Synaptic changes in the visual cortex of monocular deprived hooded rats. Soc. Neurosci. Abstr. 6:492.

Boothe, R, G., Greenough, T.W., Lund, J., y Wrege, K., (1979) Quantitative investigation of spine and dendritic development of neurons in visual cortex (area 17) of Macaca nemestrina monkeys. J. Comp. Neurol. 186: 473-490.

Bradley, P., y Horn, G., (1979) Neuronal plasticity in the chick brain : Morphological effects of visual experience on neurons in hyperstriatum accesorium. Brain Res. 162: 148-153.

Brandon, J. G., y Coss, R. (1982) Rapid dendritic spine stem shortening during one - trial learning : The honeybee's first orientation flight. Brain Res. 252: 51-61.

Briggs, C.A., y McKenna, D. G., (1984) On the mechanism by which long-term potentiation is induced in the rat superior cervical ganglion. Soc. Neurosci. Abstr. 10:80.

Brown, R. E., (1966) Organ weight in malnutrition with special reference to brain weight. Develop. Med. Pediat. Child. Neurol. 8: 512.

Burgess, J. W., y Coss, R. G., (1982) Effects of chronic crowding stress on midbrain development : Changes in dendritic spines density and morphology. Develop. Psychobiol. 15: 461-470.

Burgess, J. W., y Coss, R. G., (1983) Rapid effect of biologically relevant stimulation on tectal neurons: changes in dendritic spine morphology after nine minutes are retained for twenty-four hours. Brain, Res., 266: 217-233.

Burgoyne, R. D., Gray, E. G., y Barron, J., (1983) Cytochemical localization of calcium in the dendritic spine apparatus of the cerebral cortex and at synaptic sites in the cerebellar cortex. J. Anat. 136: 634.

Cáceres, A., Payne, M. R., Binder, L. I., y Steward, O., (1983) Distribution and subcellular localization of calmodulin in adult and developing brain tissue. Neurosci. 10: 449-461.

Carlin, R. K., Grab D. J., Cohen, R. S., y Siekevitz, P., (1980) Isolation and characterization of postsynaptic densities from various brain regions : enrichment of different types of postsynaptic densities. J. Cell Biol. 86: 831-843.

Castellano, C., y Oliveiro, A., (1976) Early malnutrition and postnatal changes in brain and behavior in the mouse. Brain, Res. 101: 317-325.

Clark, M., Geoffrey, M., Zamenhof, S., Marthens, E., y Kruger, L., (1973) The effect of prenatal malnutrition on dimensions of cerebral cortex . Brain, Res., 54: 397-402.

Clos, J., Favre, C., y Legrand, J., (1977) Effects of undernutrition on cell formation in the rat brain and specially on cellular composition of the cerebellum. Brain. Res., 123: 13-26.

Cordero, G., Brandon, G., y Globus, A., (1985) Changes in morphology of dendritic spines on honeybee calycal interneurons associated with accumulative nursing and foraging experience. Brain. Res. 192: 49-59.

Cotman, C. W., y Nadler, J. V., (1978) Reactive synaptogenesis in the hippocampus. En: Cotman, C.W., (Ed) Neuronal plasticity, Raven Press, New York. pp. 227-271.

Cragg, G., (1972) The development of cortical synapses during starvation in the rat brain. Brain. 95: 143-150.

Cravioto, J., y Arrieta, M., (1982) Efecto de la desnutrición sobre el desarrollo neurointegrativo del niño. Bol. Med. Hosp. Infantil de México. 39: 708-724.

Cravioto, J., y DeLicardie, E., (1971) Mental development and intelligence in school children recovered from malnutrition in infancy. Indian. Journal. Med. Res. 39: 317-335.

Cravioto, J., DeLicardie, E., y Birch, H., (1966) Nutrition, growth and neurointegrative development: An experimental and ecologic study. Pediatrics, 38: 319-372.

Chang, H., (1952) The cortical neurons with particular reference to the apical dendrites. Quant. Biol. 17: 189-202.

Changeux, P., (1987) Neuronal Man. Oxford Univ. Press. New York pp. 46-52.

Chase, P., y Martin, P., (1985) Undernutrition and child development. New Eng. J. Medicine. 17: 933-939.

Cheek, D., (1971) Fetal growth retardation produced by experimental placental insufficiency in the rhesus monkey. Biol. Neonate 19: 68-78

Davison, A., (1977) The biochemistry of brain development and mental retardation. Brit. J. Psychiat. 131: 565-574.

- Desmond, N. L., y Levy, W. B., (1983) Synaptic correlates of associative potentiation/depression : An ultrastructural study in hippocampus. *Brain . Res.* 265:21-30.
- Diamond, J., Gray, E. G., y Yasagil, G. M., (1970) The function of the dendritic spine: an Hypothesis. En : Andersen, P. Hansen J. K. S (Eds) . *Excitatory synaptic mechanisms: Universitetsforlaget, Oslo.* pp. 213-222.
- Dobbing, J., y Sands, J., (1971) Vulnerability of developing IX. The effect of nutritional growth retardation on the timing of the brain growth spurt. *Biol. Neonate* 19: 363-378.
- Drenckhahn, D., (1983) Evidence for the concentration of F-actin and myosin in synapses and the plasmalemma zone of axon. *Europ. J. Cell Biol.* 31: 235-240.
- Dyson, E., y Jones, D., (1976) Some effects of undernutrition on synaptic development : A quantitative structural study : *Brain Res.* 114: 365-378
- Eayrs, J. T., y Goodhead, D. B., (1959) Postnatal development of the cerebral cortex of the rat. *J. Anat.* 93: 385-402.
- Eccles, J. C., (1983) Calcium in long-term potentiation and model for memory. *Neurosci.* 10: 1071-1081.
- Eckhart, C. D., Barnes, R. H., y Levitsky, D. A., (1976) Regional changes in rat brain choline acetyltransferase activity resulting from undernutrition imposed during different periods of development. *J. Neurochem.* 27: 227-283.
- Feldman, L. M., y Peters, A., (1979) A technique for estimating total spine numbers on Golgi-impregnated dendrites. *J. Comp. Neurol.* 188:527-542.
- Fifková, E., (1979) Effect of monocular deprivation on synaptic density of the visual cortex in hooded rats. *Anat. Rec.* 193: 537A.

Fifková, E., (1982) Synaptic hypertrophy in the dentate fascia of the hippocampus. Symposium : Recent achievements in Restorative Neurology, Houston, Tx. October, p.23.

Fifková, E., (1985) Actin in the Nervous System. Brain Res. reviews. 9 : 187-215.

Fifková, E., y Anderson, C. L., (1981) Stimulation-induced changes in dimensions of stalks of dendritic spines in the dentate molecular layer. Exp. Neurol. 74: 621-627.

Fifková, E., y Delay, R. J., (1982) Cytoplasmic actin in neuronal processes as a posible mediator of synaptic plasticity. J. Cell Biol. 95: 345-350.

Fifková, E., Markham, J. A., y Cullen-Dockstader, K., (1984) Association of the actin lattice with cytoplasmic organelles and the plasma membrane in dendrites and dendritic spines. Soc. Neurosci. Abstr., 10: 425.

Fifková, E., Markham, J. A., y Delay, R. J., (1983) Calcium in the spine apparatus of dendritic spines in the dentate molecular layer. Brain, Res., 266:163-168.

Fifková, E., y Van Harreveld, A., (1977) Long-lasting morphological changes in dendritic spines of dentate granular cells following stimulation of the entorhinal area. J. Neurocytol. 6: 211 - 230.

Franková, S., (1971) Relationship between nutrition during lactation and maternal behavior of rats. Activ. Nerv.Super (Praha) 13: 1-9.

Galler, G., y Ramsey, F., (1985) Influence of early malnutrition on subsequeute behavioral development III. V. Child's behavior at home. J. Amer. Acad. Child. Psychiat. 24: 58-64.

Galler, G., y Solimano, G., (1984) Influence of early malnutrition on subsequent behavioral development III. Learning disabilities as a sequel to malnutrition : Ped. Res. 18: 309-313.

Gambetti, P., Gambetti, L., Rizzuto, N., Shafer, B., Pfaff, L., (1974) Synapses and malnutrition : Quantitative ultrastructural study of rat cerebral cortex. *Exp. Neurol.* 43: 464-473.

Gamble, E., y Koch, C., (1987) The dynamics of free calcium in dendritic spines in response to repetitive input. *Science* 236: 1311-1315.

Giboud, A., y Dupuis, E., (1972) Alteraciones tardivas du cereve_ au par desequilibrie en acid amines, suivies de recuperation. *C.R. Soc. Biol.* 166: 1409.

Gugliemone, A., Soto, A., y Duvilansky, B., (1974) Neonatal un - dernutrition and RNA synthesis in developing rat. *J. Neurochem.* 22: 529-533.

Gray, G., (1959) Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex . An electron microscope study. *J. Anat.* (London) 93: 420-433.

Greenough, W.T., (1978) Development and memory : The synaptic connection. En: *Brain and learning.* T. Tyler (ed). Greylock publishers Vol. 40, Connecticut. pp. 127-145.

Griffin, T., Woodward, J., y Chanda, R., (1977) Malnutrition and brain development cerebellar weight, DNA, RNA protein in histolo_ gical correlations. *J. of Neurochem.* 28: 1269-1279.

Haberland, C., y Aruna, D., (1974) Pierre Robin Syndrome. *Acta Neuropath.* 30: 91-107.

Hebb, D. O., (1949) " The organization of behavior " New York Wiley.

Hendelman, W. J., y Aggerwal, S. A., (1980) The Purkinje Neuron : A Golgi study of its development in the mouse and in culture. *J. Comp. Neurol.* 193: 1063-1079.

Herrick, C., (1920) Irreversible differentiation and ontogenesis. *Sci. Suppl.* 51: 621-625.

Hertzig, M., y Birsch, H., (1972) Intellectual levels of school children severely malnourished during the first two years of life. *Pediatrics*. 49: 814-824.

Hicks, S., y D'amato, C. J., (1968) Cell migration to the isocortex in the rat. *Anat. Rec.* 160: 619-634.

Hillman, D. E., y Chen, S., (1985) Plasticity of synaptic size with constancy of total synaptic contact area on Purkinje cells in the cerebellum. En: Acosta Vidrio, E., *Glial and Neuronal cell Biology*. Alan R. Liss. Inc. New York pp. 245-229.

Horwitz, B., (1984) Electrophoretic migration due to postsynaptic potential gradients: theory and application to autonomic ganglion neurons and to dendritic spines. *Neurosci.* 12: 887-905.

Juraska, J. M., y Fifková, E., (1979) A Golgi study of the early postnatal development of the visual cortex of the hooded rat. *J. Comp. Neurol.* 183: 247-256.

Juraska, J. M., Elliot, C., y Wesa, J., (1980) A Golgi study of the development of pyramidal neurons in the rat visual cortex after eye opening. *Soc. Neurosci. Abstr.* 6: 288.

Kawato, M., y Tsukahara, N., (1984) Electrical properties of dendritic spines with bulbous end terminals. *Biophys. J.* 46: 115-166.

Kerpel-Fronius, E., y Frank, K., (1949) Einige Besonderheiten der Körperzusammensetzung und wasserverteilung bei der Säuglingsatrophie. *Ann. Paediat. (Basel)* 173: 321.

Kerr, G. R., y Helmut, A., (1973) Malnutrition studies in *Macaca mulatta* III. Effect on cerebral lipids. *J. Neurochem* 26: 1503.

Koch, C., y Poggio, T., (1983) A theoretical analysis of electrical properties of spines. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 262: 429-439.

Krigman, R., y Hogan, L., (1976) Undernutrition in the developing rat: Effect upon myelinization. *Brain Res.*, 107: 239-255.

Landis, D. M., y Reese, T., (1983) Cytoplasmic organization in cerebellar dendritic spines: J. Cell Biology 97: 1169-1178.

Leontovich, T. A., y Zhukova, G. P., (1963) The specificity of the neuronal structure and topography of the reticular formation in the brain and spinal cord of the carnivora. J. Comp. Neurol. 121: 347-381.

Leuba, G., y Rabinowicz, T., (1979 a) Long-term effects of postnatal undernutrition and maternal malnutrition on mouse cerebral cortex I. Evolution of neuronal densities, cortical volume and total numbers of cells. Exp. Brain Res., 37: 283-298.

Leuba, G., y Rabinowicz, T., (1979 b) Long-term effects of postnatal undernutrition and maternal malnutrition on mouse cerebral cortex. II Evolution of dendritic branchings and spines in the visual region. Exp. Brain Res. 37: 299-308.

Lund, J. S., Boothe, R. G., y Lund, R. D., (1977) Development of neurons in the visual cortex of the monkey (Macaca nemestrina). A Golgi study from fetal day 127 to postnatal maturity. J. Comp. Neurol. 176: 149-188.

Marín-Padilla, M., (1967) Number and distribution of the apical dendritic spines of the layer V pyramidal cells in man: J. Comp. Neurol. 131: 475-490.

Marín-Padilla, M., (1968) Cortical axo-spinodendritic synapses in man: A Golgi study. Brain Res. 8: 196-200

Marín-Padilla, M., y Stibitz G. R., (1968) Distribution of the apical dendritic spines of layer V pyramidal cells of the hamster neocortex. Brain Res. 11:580-592

Marín-Padilla, M., (1969) Spine distribution of the layer V pyramidal cell in man: Brain Res. 12: 493-496.

Marín-Padilla, M., (1972) Structural abnormalities of the cerebral cortex in human chromosomal aberrations: A Golgi study. Brain Res. 44: 625-629.

Marin-Padilla, M., (1974) Structural organization of the cerebral cortex (motor area) in human chromosomal aberrations. A Golgi study I. D1 (13-15) trisomy Patau Syndrome. Brain Res. 66: 375-391.

Markham, J. A., Fifková, E., y Cullen-Dockstader, K., (1984) Organization of actin filaments in developing dendritic spines of the rat. Soc. Neurosci. Abstr. 10: 425.

Matus, A., ; Ackerman, M., ; Pheling, G., Byers, R. H., y Fujiwara, K., (1982) High actin concentrations in brain dendritic spines and postsynaptic densities : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79: 7590-7594.

Mehraein, P., Yamada, M., y Tarnowska-Dziduzko, E., (1975). Quantitative study on dendrites and dendritic spines in Alzheimer's disease and senile dementia. En G. W. Kreutzberg (Ed) , Advances in Neurology, vol. 12 Raven, Press New York pp. 453-458.

Miller, J. P., Rall, W., y Rinzel, D. A., (1985) Synaptic amplification by active membrane in dendritic spines. Brain Res., 325: 325-330.

Miller, M., (1981) Maturation of rat visual cortex I. A quantitative study of Golgi-impregnated pyramidal neurons. J. Neurocytol. 10: 859-878.

Moliner, R., (1975) Specialized and generalizaed dendritic patterns : M. Santini (Ed) Golgi Centennial Symposium. Raven Press. New York. pp. 87-100.

Palay, S., y Chan-Palay, V., (1974) Cerebellar cortex. Cytology and organization. Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin.

Parnavelas, J. G., y Lieberman A.R., (1979) An ultrastructural study of the maturation of neuronal somata in the visual cortex of the rat. Anat. Embryol. 157.311-328.

Perkel, D. H., y Perkel, D. J., (1985) Dendritic spines role of active membrane in modulating synaptic efficacy. Brain Res. 325. 331-335.

- Peters, A., y Kaiserman-Abramof, I., (1970) The small pyramidal neuron of the rat cerebral cortex. The perikaryon, dendrites and spines. *Am. J. Anat.* 127: 321-356.
- Petit, T. L., (1988) Synaptic plasticity and the structural basis of learning and memory. En: Petit, T. L. e Ivy. G. O., (Eds) *Neural plasticity: A Lifespan Approach.* Alan R. Liss, Inc., New York pp. 201-234.
- Purpura, D., (1974) Dendritic spines dysgenesis and mental retardation. *Science* 186: 1126-1128.
- Rajalakshmi, R., y Parameswaran, M., (1974 a) Effects of different levels on dietary protein on brain glutamate dehydrogenase and decarboxylase in young albino rats. *J. Neurochem.* 23: 123-127.
- Rajalakshmi, R., y Parameswaran, M., (1974 b) Effects of under nutrition of protein deficiency on glutamate dehydrogenase and decarboxylase in rat brain. *J. Neurochem.* 23: 129-133.
- Ramón y Cajal, S., (1911) *Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres* Vol. 2 Paris, Maloine. pp.993.
- Ramón y Cajal, S., y De Castro, F., (1972) *Elementos de técnica micrográfica del sistema nervioso.* Salvat. Ed. S.A. Barcelona 2da. Ed. pp. 63.
- Rall, W., (1974) Dendritic spines, synaptic potency and neuronal plasticity En: C.D. Woody, K.A. Brown, T.J. Crow and J.D. Knispel . (Eds) *Cellular mechanisms subserving changes in neuronal activity.* Brain. Inform Service Resp. Report Los Angeles, C A. 3: p.p. 13-21.
- Rall, W., y Rinzel, J., (1971) Dendritic spine function and synaptic attenuation calculations. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1:64
- Rinzel, J., (1982) Neuronal plasticity (Learning) En: Miura R.M: (Ed) *Some mathematical questions in Biology-Neurobiology, Lectures on mathematics in the life sciences,* Am. Math. Soc., Providence, R.I. Vol. 15: pp.7-25.

Roach, R., y Corbin, J., (1974) Effect of undernutrition on amino acid compartmentation in the developing rat brain. J. Neurochem. 22: 521-528.

Salas, M., Diaz, S., y Nieto, A., (1974) Effects on neonatal food deprivation on cortical spines and dendritic development of the rat. Brain Res., 73: 139-144.

Scrimshaw, N. S., y Gordon, J. E., (Eds) (1968) "Malnutrition learning and behavior" M.I.T. Press. Cambridge, Mass. pp. 80-92

Segev, I., y Rall, W., (1988) Computational study of an excitable dendritic spine. J. Neurophysiol. 60: 499-523.

Shepherd, G. M., (1979) The synaptic organization of the brain, Oxford. University Press, New York. pp. 197.

Sholl, D. A., (1953) Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortices of the cat. J. Anat. 87: 387-400.

Sholl, D. A., (1967) The organization of the cerebral cortex. Hafner Publishing Company, New York, London.

Smart, J. L., Dobbing, L., Adlard, B., Lynch, P. F., y Sands, E., (1973) Vulnerability of developing brain: Relative effects of growth, restriction during the fetal and suckling periods on behavior and brain composition of adult rats. J. Nutr. 103:1327-1338.

Tavares, M. A., Barbosa, P., y Gray, E. G., (1983) Dendritic spines plasticity and chronic alcoholism in rats. Neurosci. Lett. 42: 235-238.

Telang, S., y Fuller, G., (1984) Early malnutrition and GABA binding in rat brain. J. Neurochem. 43 : 640-645.

Vahlquist, B., (1972) Malnutrition and brain development. Acta Ped. Acad. Scient. Hung. 13: 309-322.

Valverde, F., y Ruiz-Marcos, A., (1968) Dendritic spines in the visual cortex of the mouse: Introduction to a mathematical model. *Exp. Brain. Res.* 3: 269-283.

Vrensen, G., y Müller, T., (1981) Quantitation of developing an adult synapses En: Acosta Vidrio E. (Ed) *Glial and neuronal cell biology*. Alan R. Liss. Inc., New York pp. 199-281.

Waisman, H., y Kerr, G. R., (1971) Quantitative study of malnutrition . *Proc. XIII. TH. International Congress of Pediatrics.*, Vienna 2: 45.

Warren, M., y Bedi, K., (1982) Synapse-to-ratios in the visual cortex of adult rats, undernourished from about birth until 100 days of age. *J. Comp. Neurol.* 210: 59-64.

West, C.D., y Kemper, T. L., (1976) The effect of a low protein diet on the anatomical development of the rat brain. *Brain Res.* 107: 221-237.

Westrum, L.E., Jones, D. H., Gray, E. G., y Barron, J., (1980) Microtubules, dendritic spines and spines apparatuses. *Cell Tissue Res.* 208: 171-181.

Wilson, C. J., Groves, P. M., Kitai, S. T., y Linder, J. C., (1983) Dimensional structure of dendritic spines in the rat neostriatum, *J. Neurosci.* 3: 383-398.

Winick, M. (1974) *Nutrition and development* John Wiley and Sons. New York. pp. 123-130.

Wurthman, R., (1982) Nutrients that modify functions. *Scient. Amer.* 246: 42-51.

Yan-Lunch-Chou (1972) *Análisis estadístico* Edit. Interamericana - cana 2da. Ed. México, D.F. pp. 289-294, 299-319, 227-279.

Yoshida, A., (1985) Effect of Early malnutrition and subsequent rehabilitation on brain development. *No To Hatasu* 17: 548-557.

TABLA 1. PESO Y ESTATURA DEL GRUPO DE NIÑOS NO DESNUTRIDOS.

CASO No.	EDAD (MESES)	SEXO	PESO A LA** DEFUNCION (Kg)	PESO NORMAL* PROMEDIO (Kg)	ESTATURA A LA** DEFUNCION (cm)	ESTATURA* PROMEDIO (cm)
N-1	2	F	4,500	5,000	55	53.5
N-2	4	F	7,000	6,350	71	68
N-3	6	F	7,200	7,450	63	65
N-4	8	F	8,500	8,200	55	53.3
N-5	14	M	11,000	10,800	77	76
N-6	15	M	11,000	10,500	71	72
N-7	24	M	11,600	12,000	82	80

* CRITERIOS TOMADOS SEGUN LA TABLA DE SCHULTZ. (1956)

** NO HAY DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS DE PESO Y TALLA AL COMPARAR LOS DATOS CON LOS DE PESO Y ESTATURA PROMEDIO, NORMALES.

TABLA 2. PESO Y ESTATURA DEL GRUPO DE NIÑOS DESNUTRIDOS (DESNUTRICION GRADO III)

CASO No.	EDAD MESES	SEXO	PESO A LA DEFUNCION (Kg)	PESO PROMEDIO NORMAL* (Kg)	DIF. % PESO	ESTATURA A LA DEFUNCION (cm)	ESTATURA* PROMEDIO NORMAL (cm)	DIF. % TALLA
D-1	2	F	3.75	5.00	25	50	56.5	11
D-2	6	F	4.48	7.45	40	53	64	17
D-3	7	F	4.71	7.85	40	56	65	14
D-4	7	M	4.70	7.85	40	60	65	8
D-5	8	F	4.90	8.20	40.2	60	66	10
D-6	4	F	4.50	6.35	30	65	68	5
D-7	11	F	5.40	8.95	40	60	69	15
D-8	12	M	6.19	10.15	40	62	70	14
D-9	15	M	6.15	10.25	40	70	66	11
D-10	16	M	6.50	10.50	39	62	68	9
D-11	19	M	7.68	12.80	40	68	77	12
D-12	20	M	5.89	9.80	40	60	79	25
D-13	24	F	7.20	12.0	40	68	80	15

* CRITERIOS TOMADOS SEGUN LA TABLA DE SCHULTZ (1956).

TABLA 3

DIAGNOSTICOS POST-MORTEM EN LOS NIÑOS NO DESNUTRIDOS

CASO N-1.	INSUFICIENCIA RENAL AGUDA
CASO N-2.	DRENAJE ANOMALO DE VENAS PULMONARES
CASO N-3.	PLEURITIS Y ATELECTASIA PULMONAR
CASO N-4.	BRONCONEUMONIA
CASO N-5.	INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y ACIDOSIS METABOLICA
CASO N-6.	PERITONITIS FIBRINO PURULENTA Y ABCESOS HEPATICOS AMIBIANOS
CASO N-7.	BRONCONEUMONIA, PLEURITIS Y NEUMONIA BILATERAL.

TABLA 4

DIAGNOSTICOS POST-MORTEM EN LOS NIÑOS DESNUTRIDOS

CASO D-1.	BRONCONEUMONIA Y CARDIOPATIA CONGENITA
CASO D-2.	TUBERCULOSIS PULMONAR
CASO D-3.	INFARTO INTESTINAL MASIVO
CASO D-4.	COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA
CASO D-5.	ENTERITIS INFECCIOSA
CASO D-6.	ENTEROCOLITIS NECROSANTE AGUDA E INSUFICIENCIA RENAL
CASO D-7.	ADENITIS MESENTERICA Y NEUMONIA DEL LOBULO INFERIOR DERECHO
CASO D-8.	BRONCONEUMONIA FIBRINOSA
CASO D-9.	TUBERCULOSIS PERITONEAL
CASO D-10.	BRONCONEUMONIA
CASO D-11.	CARDIOPATIA CONGENITA (TETRALOGIA DE FALLOT) Y PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO
CASO D-12.	BRONCONEUMONIA Y (TETRALOGIA DE FALLOT)
CASO D-13.	TUBERCULOSIS PULMONAR Y CARDIOPATIA CONGENITA (ESTENOSIS PULMONAR).

TABLA 5

PESO DEL ENCEFALO EN LOS NIÑOS NO DESNUTRIDOS

CASO No.	EDAD (MESES)	PESO A LA DEFUNCION (g)	PESO PROMEDIO* (g)
N-1	2	486	490
N-2	4	597	595
N-3	6	665	730
N-4	8	710	770
N-5	14	942	944
N-6	15	930	1000
N-7	24	1000	1064

* CRITERIOS TOMADOS SEGUN LA TABLA DE SCHULTZ (1956).

TABLA 6

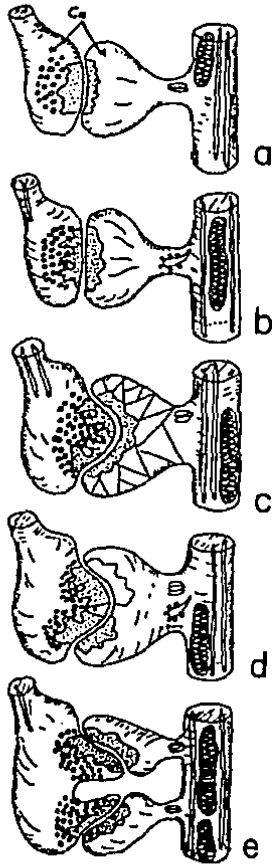
PESO DEL ENCEFALO EN LOS NIÑOS DESNUTRIDOS

CASO No.	EDAD (MESES)	PESO A LA DEFUNCIÓN (g)	PESO PROMEDIO NORMAL * (g)	DIF. %
D-1	2	368	490	25
D-2	6	648	762	15
D-3	7	652	767	15
D-4	7	600	750	20
D-5	8	578	770	25
D-6	4	450	635	30
D-7	11	744	875	15
D-8	12	754	886	15
D-9	15	700	1000	30
D-10	16	600	1010	40.6
D-11	19	840	1054	20.3
D-12	20	758	1050	28
D-13	24	905	1064	15

* CRITERIOS TOMADOS SEGUN LA TABLA DE SCHULTZ (1956).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Fig. 1. Diagrama que representa la secuencia de eventos de Plasticidad sináptica, durante los procesos de memoria y aprendizaje. a. activación sináptica y entrada de calcio. b. producción de nuevas proteínas, alargamiento de la curvatura sináptica y de la cabeza de la espina dendrítica . c. activación del citoesqueleto interno, cambio en la curvatura sináptica ampliación y acortamiento del tallo de la espina. d. formación de sinapsis perforadas, división de las sinapsis y formación de nuevas espinas dendríticas (Modificado Ted. L. Petit, 1988).



F-1.

Fig. 2. Se observa un segmento de dendrita apical de neurona de la V capa de la corteza cerebral de un niño no desnutrido, el cuál presenta espinas cortas, de forma roma (a) , fungiforme (b), y filiforme (c), con una distribución irregular a lo largo de la dendrita apical (impregnación argéntica de Golgi, 800X).



F-2

Figs. 3 y 4. Fragmentos de dendritas apicales de neuronas de la V capa de la corteza cerebral, de niños desnutridos. En neuronas de la figura 3 se observan espinas dendríticas con distribución irregular y formas anormales. En la figura 4 se observan espinas filiformes (a), algunas fusiones (b), y algunas en "palillo de tambor" (c). En ambas existen áreas carentes de espinas (flechas) (impregnación argéntica de Golgi 800X).



F-3



F-4

Fig. 5. Fragmento de dendrita apical de neurona de la V capa de la corteza cerebral de niños desnutridos, en la cuál se observan segmentos con pocas espinas (a) o desprovistos de éstas. Asimismo se aprecian formas anómalas de espinas filiformes (b) y fusionadas (c) (impregnación ar_géntica de Golgi, 800X).



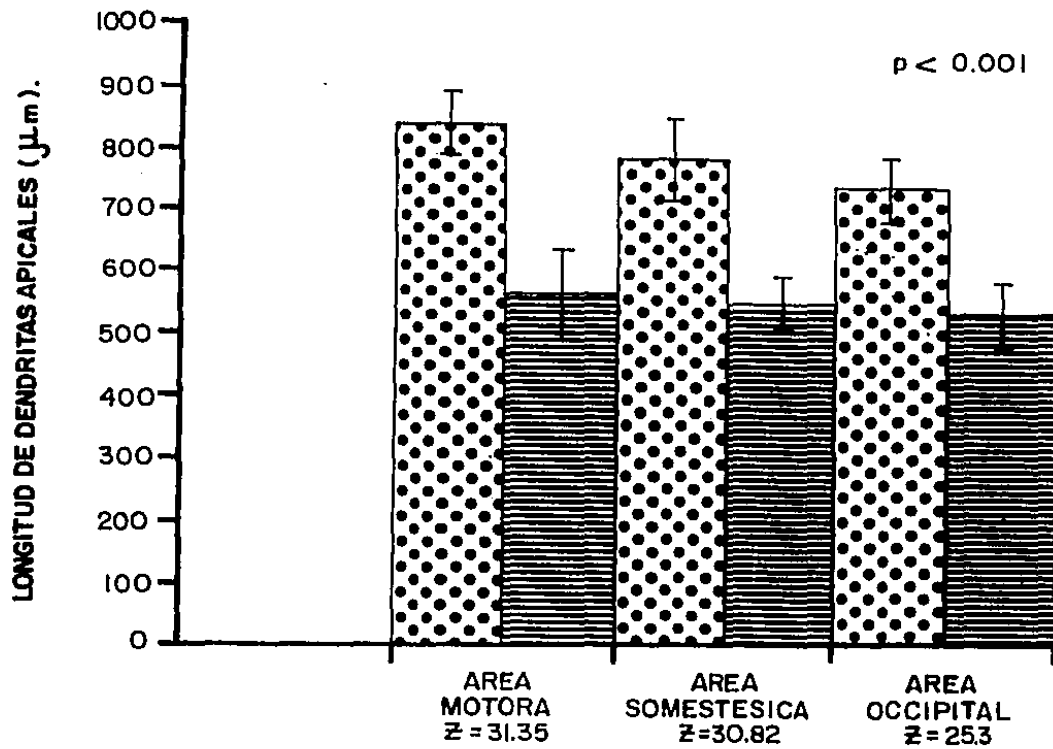
F-5

Fig. 6. Fotomontaje de dos neuronas piramidales de la V capa de la corteza cerebral en las que se identifica su soma (a) y su dendrita apical (b), del área cortical somes _ tésica de un niño desnutrido. Nótese la marcada dismi _ nución en el número de espinas dendríticas (impregnación de Golgi, 600X).



F-6

Gráfica 1. Gráfica representativa de la longitud de dendritas apicales en las tres áreas estudiadas en niños no desnutridos y desnutridos. Las barras representan las Medias \pm DEM. Se aprecia una reducción de cerca del 30% en la longitud de la dendrita apical en las tres áreas corticales de los niños desnutridos cuando las cifras se comparan con los datos obtenidos de los niños no desnutridos.



8-1



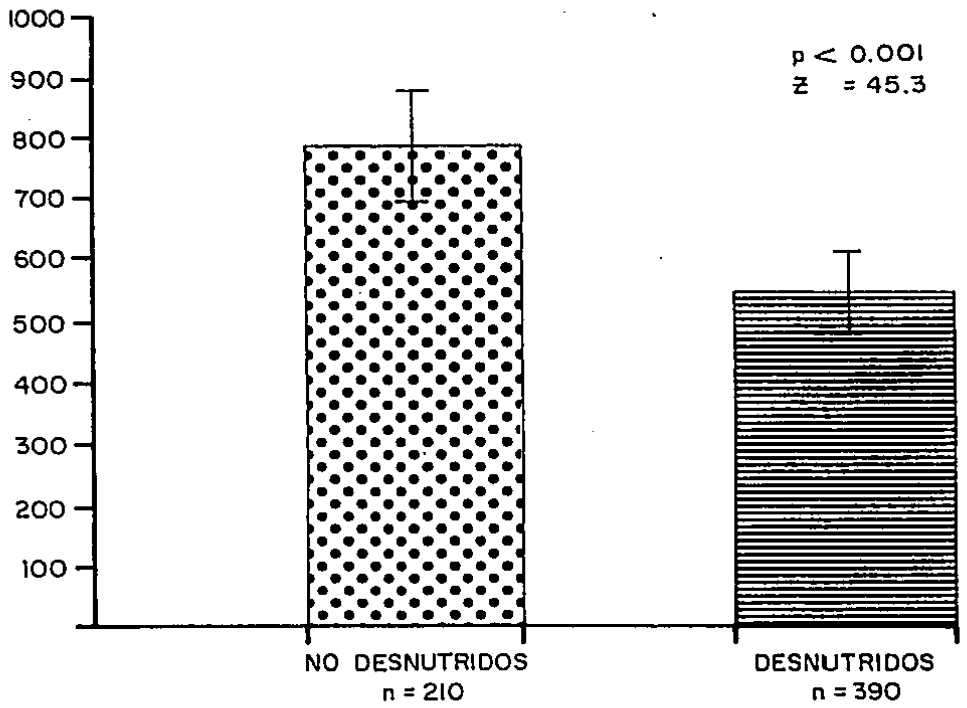
NO DESNUTRIDOS (n=70 Dendritas apicales por área cortical)



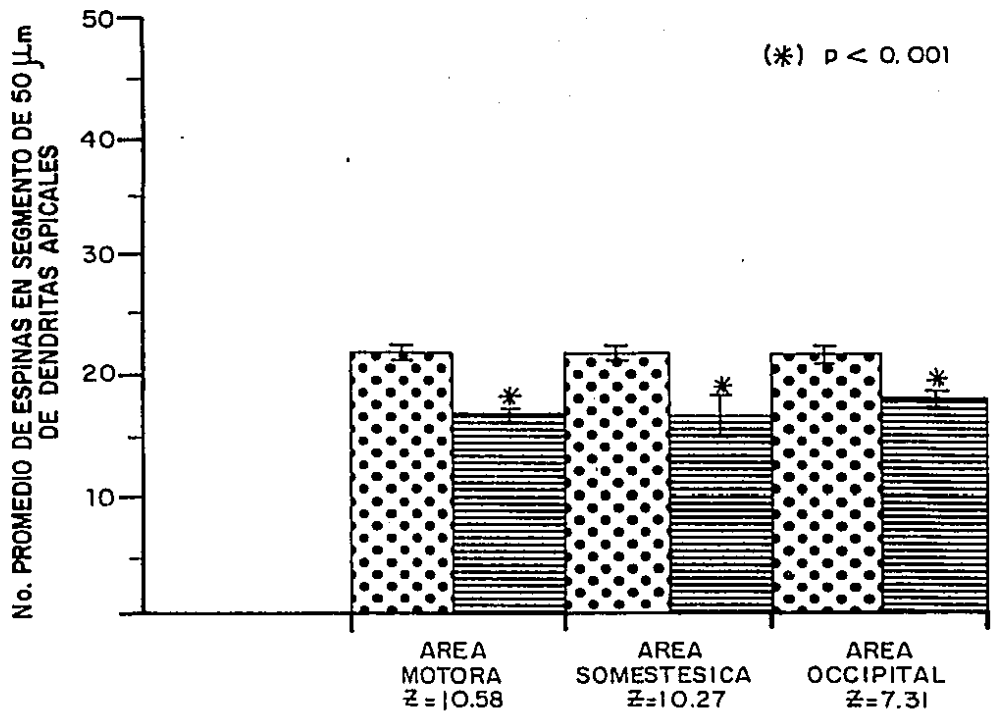
DESNUTRIDOS (n=130 Dendritas apicales por área cortical)

Gráfica 2. Gráfica comparativa de la longitud promedio de las dendritas apicales de las neuronas de la V capa de las tres áreas corticales estudiadas en las dos poblaciones de muestras. La "n" representa el total de dendritas apicales por grupo y las barras indican las Medias \pm DEM. Se observa una reducción del 30.98% en la longitud de la dendrita apical en los niños desnutridos al comparar los valores con los correspondientes de los niños no desnutridos.

LONGITUD TOTAL DE DENDRITAS APICALES (μm).



Gráfica 3. Gráfica que representa el número promedio de espinas en segmento de 50 μm de dendritas apicales de las tres áreas estudiadas en niños no desnutridos y desnutridos. Los valores representan las Medias \pm DEM y los asteriscos indican el grado de significancia estadística entre los valores de niños desnutridos y los obtenidos de niños no desnutridos en cada grupo de muestras.

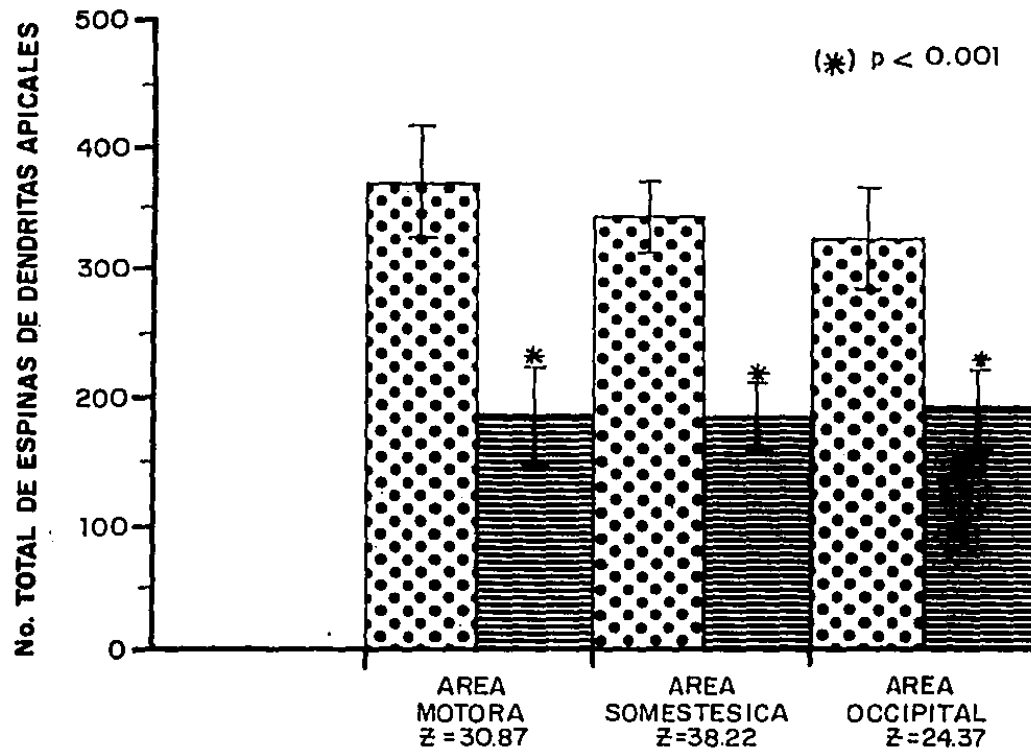


NO DESNUTRIDOS (n=70 Dendritas apicales por área cortical).



DESNUTRIDOS (n=130 Dendritas apicales por área cortical).

Gráfica 4. Gráfica representativa del número total de espinas por dendrita apical de neuronas de V capa de las tres áreas estudiadas en niños no desnutridos y desnutridos. Los valores representan las Medias \pm DEM y los asteriscos indican el grado de significancia estadística entre los valores de niños desnutridos y los obtenidos de niños no desnutridos, en cada grupo de muestras.



6-4

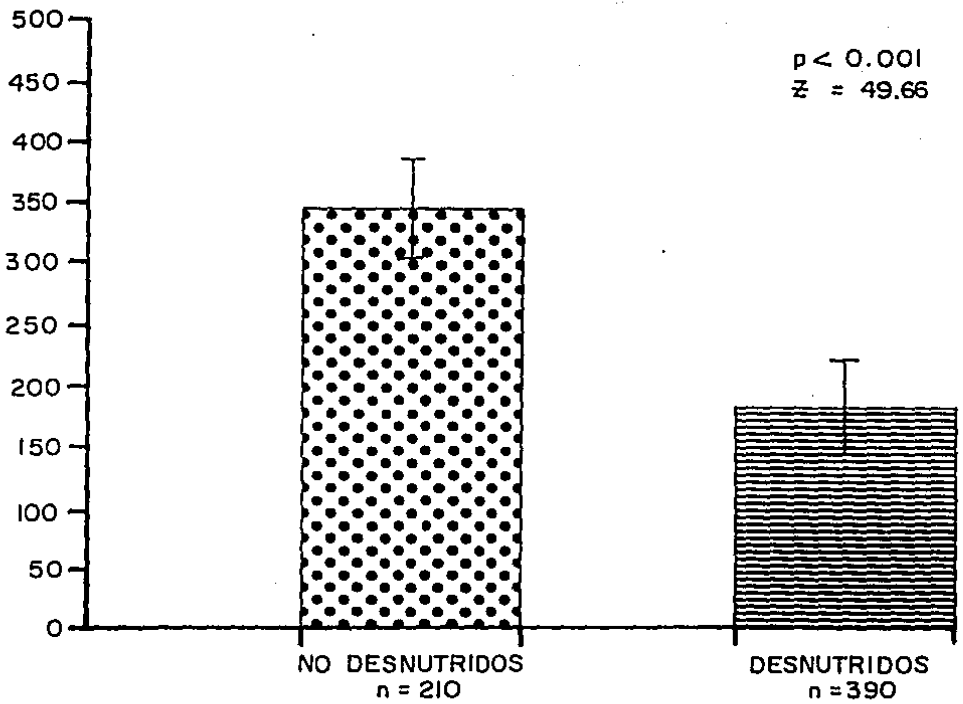


NO DESNUTRIDOS (n=70 Dendritas apicales por área cortical).

DESNUTRIDOS (n=130 Dendritas apicales por área cortical).

Gráfica 5. Gráfica que representa el número total de espinas de dendritas apicales de neuronas de V capa de las tres áreas corticales estudiadas provenientes de niños desnutridos. La "n" representa el total de dendritas apicales por grupo y las barras indican las Medias \pm DEM. Se aprecia una reducción del 46.65% en el número total de espinas dendríticas en el grupo de niños desnutridos.

NUMERO TOTAL DE ESPINAS DE DENDRITAS APICALES



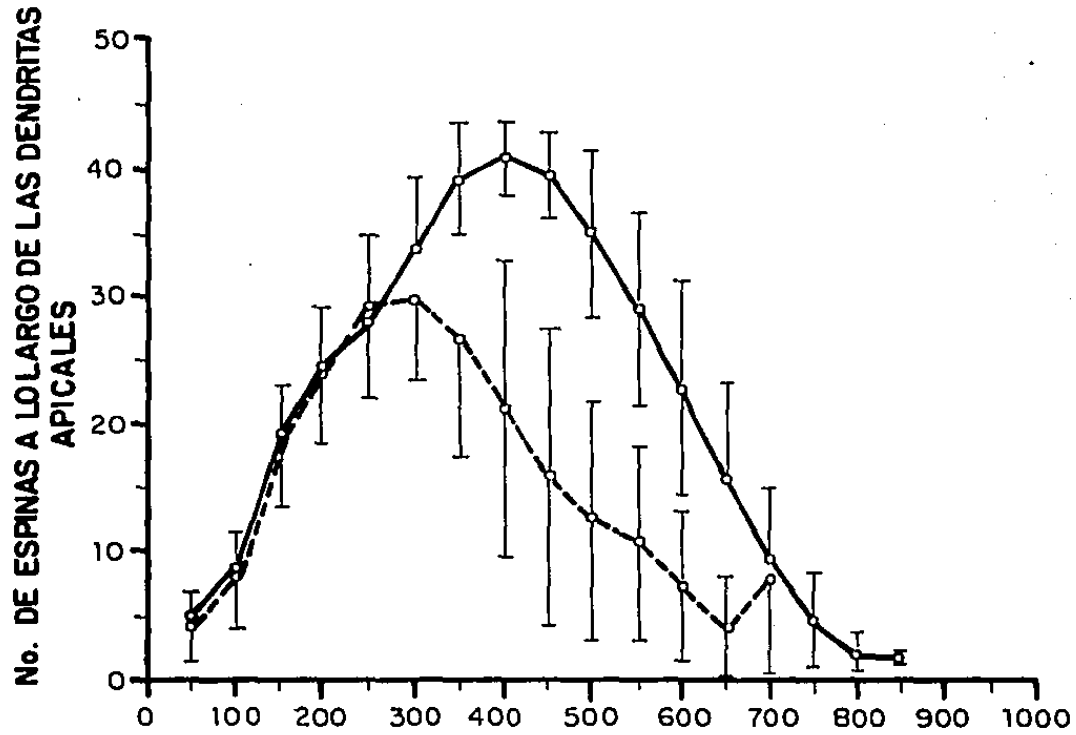
Gráficas 6, 7, y 8 (Grupo de 2 a 8 meses de edad).

Gráfica 6. Gráfica que representa el número de espinas promedio por segmento de 50 μm a lo largo de la dendrita apical, correspondiente al área cortical motora en ambos grupos de niños estudiados. Los valores representan las Medias \pm DEM. n= número de segmentos dendríticos evaluados en cada grupo de niños.

Gráfica 7. Gráfica que representa el número de espinas promedio por segmento de 50 μm a lo largo de la dendrita apical correspondiente al área cortical somestésica en ambos grupos de niños estudiados. Los valores representan las Medias \pm DEM. n= número de segmentos dendríticos evaluados en cada grupo de niños.

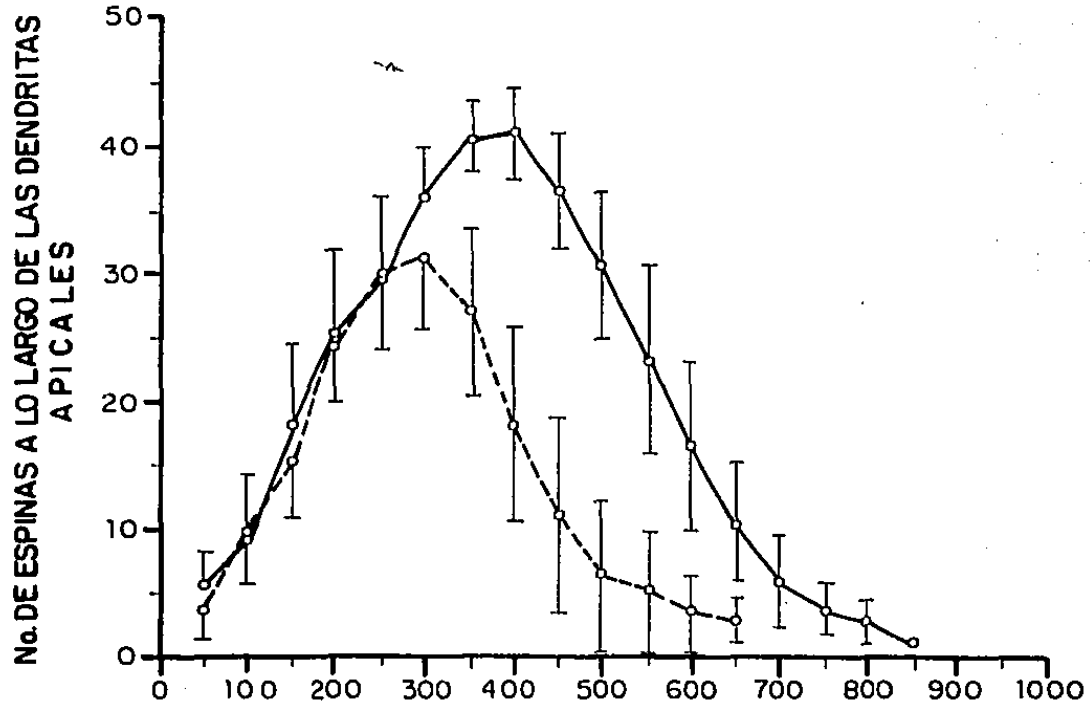
Gráfica 8. Gráfica que representa el número de espinas promedio por segmento de 50 μm a lo largo de la dendrita apical correspondiente al área cortical occipital en ambos grupos de niños estudiados. Los valores representan las Medias \pm DEM. n= número de segmentos dendríticos evaluados en cada grupo de niños.

AREA MOTORA



—○— NINOS DESNUTRIDOS (n=644).
- -○- - NINOS DESNUTRIDOS. (n=679).

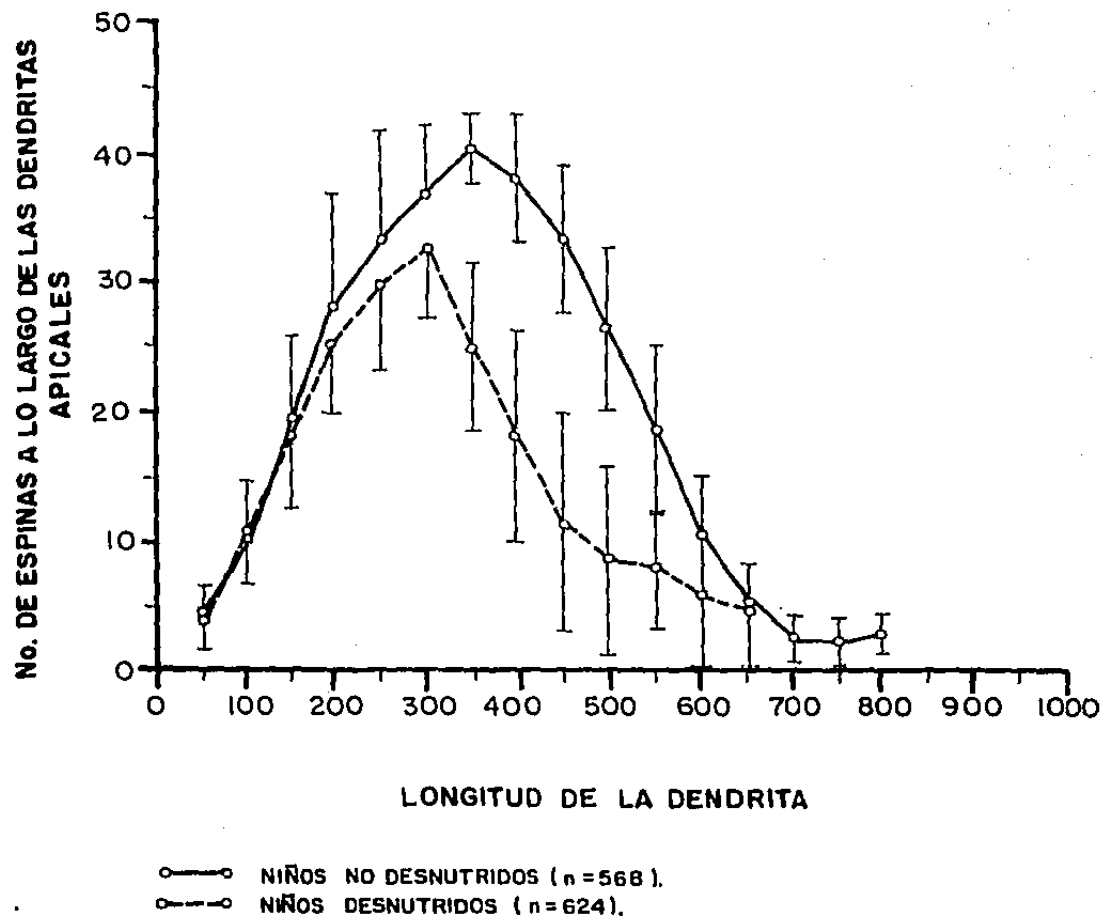
AREA SOMESTESICA



6-7

—○— NINOS NO DESNUTRIDOS (n = 600).
- -○- - NINOS DESNUTRIDOS. (n = 651).

AREA OCCIPITAL



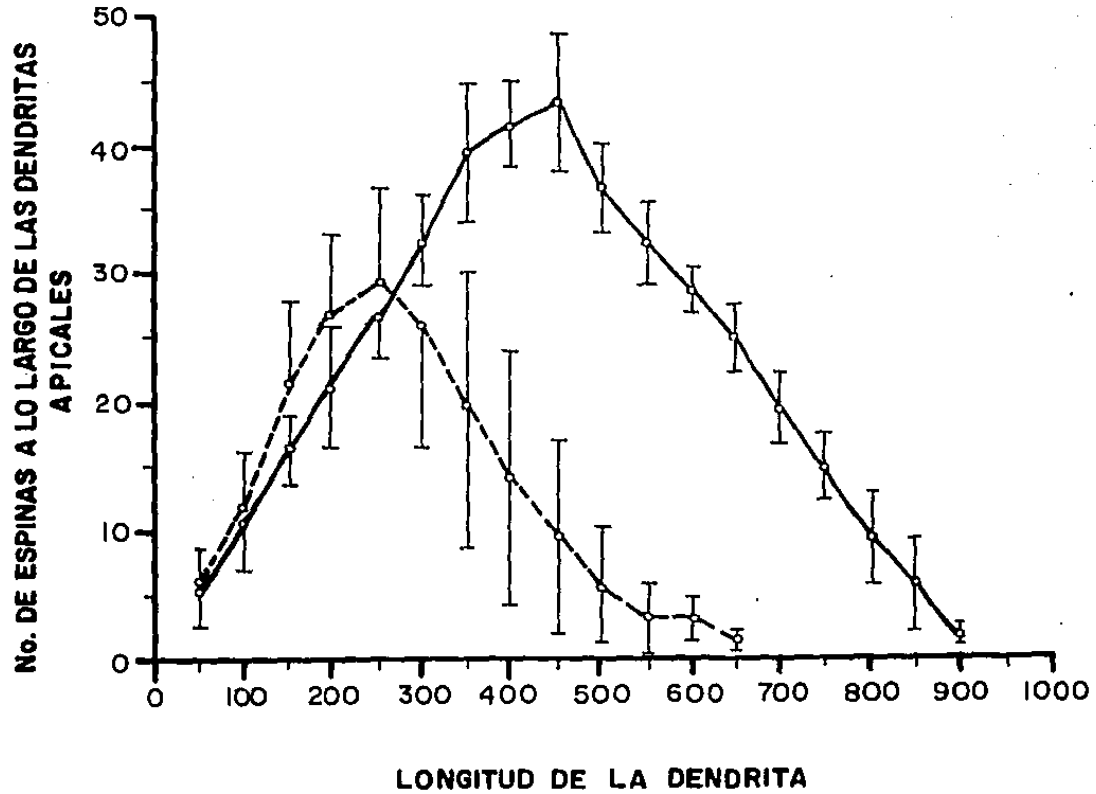
Gráficas 9, 10, y 11 (Grupo de 9 a 15 meses de edad).

Gráfica 9. Gráfica que representa el número de espinas promedio por segmento de 50 μm a lo largo de la dendrita apical correspondiente al área cortical motora en ambos grupos de niños estudiados. Los valores representan las Medias \pm DEM. n= número de segmentos dendríticos evaluados en cada grupo de niños

Gráfica 10. Gráfica que representa el número de espinas promedio por segmento de 50 μm a lo largo de la dendrita apical correspondiente al área cortical somestésica en ambos grupos de niños estudiados. Los valores representan las Medias \pm DEM. n= número de segmentos dendríticos evaluados en cada grupo de niños.

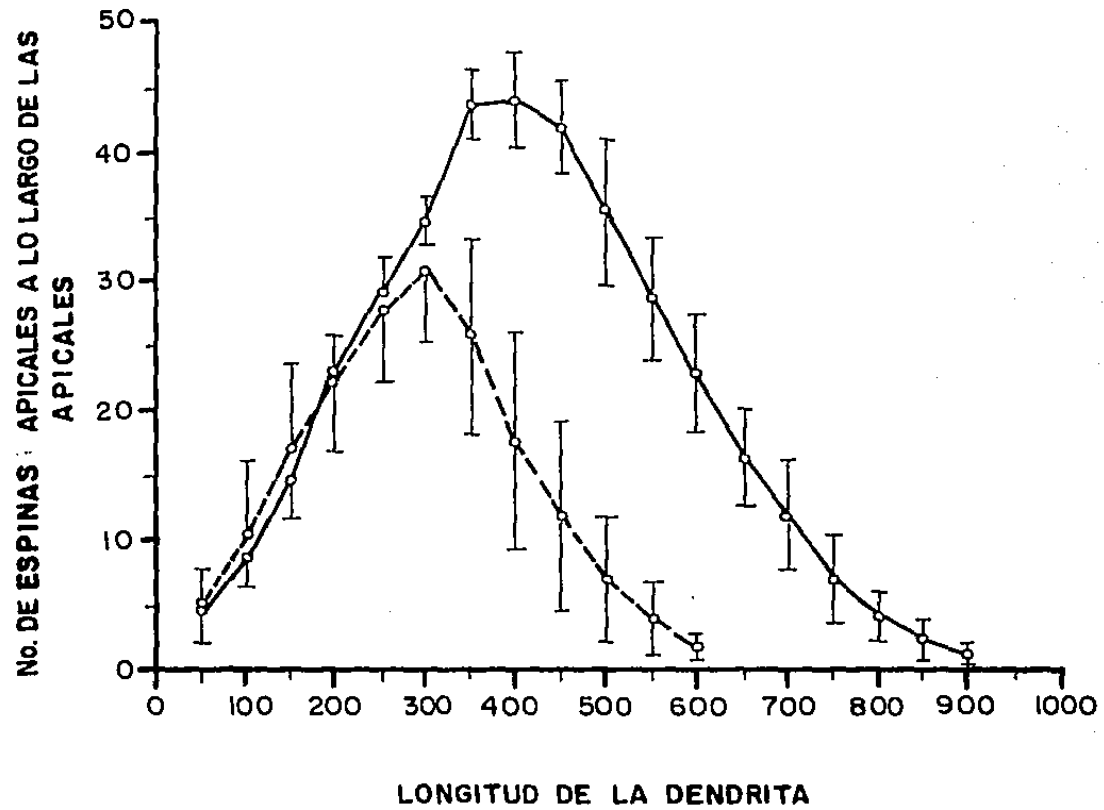
Gráfica 11. Gráfica que representa el número de espinas promedio por segmento de 50 μm a lo largo de la dendrita apical correspondiente al área occipital en ambos grupos de niños desnutridos. Los valores representan las Medias \pm DEM. n= número de segmentos dendríticos evaluados en cada grupo de niños.

AREA MOTORA



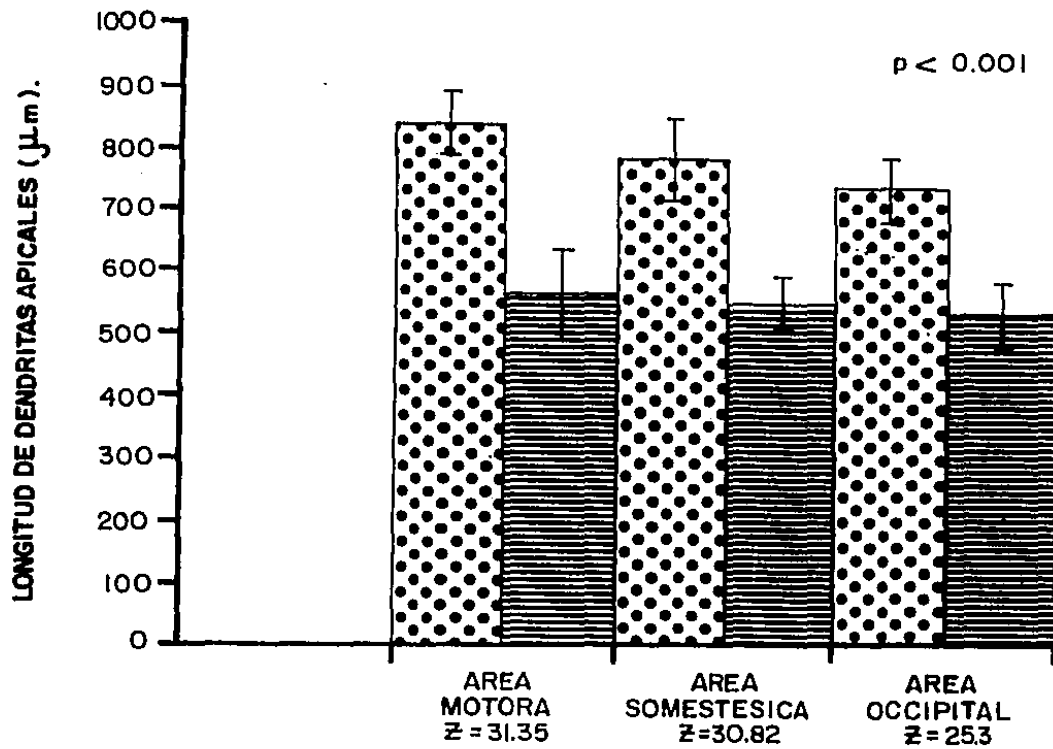
—○— NIÑOS NO DESNUTRIDOS (n=347).
- -○- - NIÑOS DESNUTRIDOS (n=335).

AREA SOMESTESICA



6-10

—○— NIÑOS NO DESNUTRIDOS (n=334).
- -○- - NIÑOS DESNUTRIDOS. (n=324).



8-1

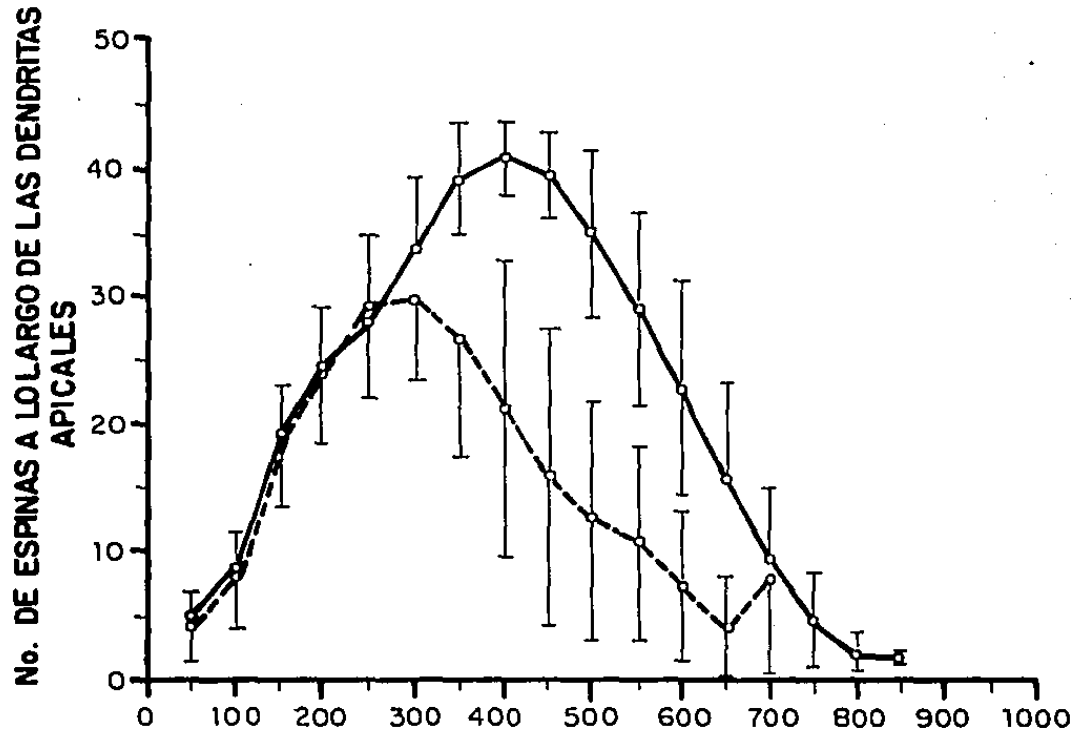


NO DESNUTRIDOS (n=70 Dendritas apicales por área cortical)



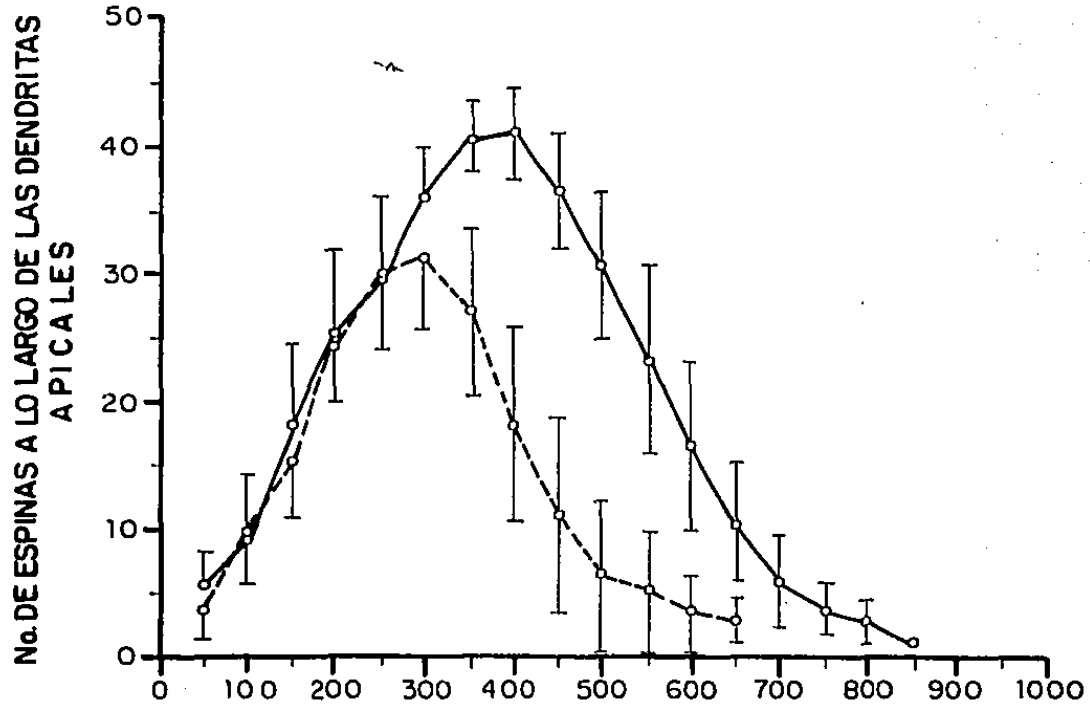
DESNUTRIDOS (n=130 Dendritas apicales por área cortical)

AREA MOTORA



—○— NINOS DESNUTRIDOS (n=644).
- -○- - NINOS DESNUTRIDOS. (n=679).

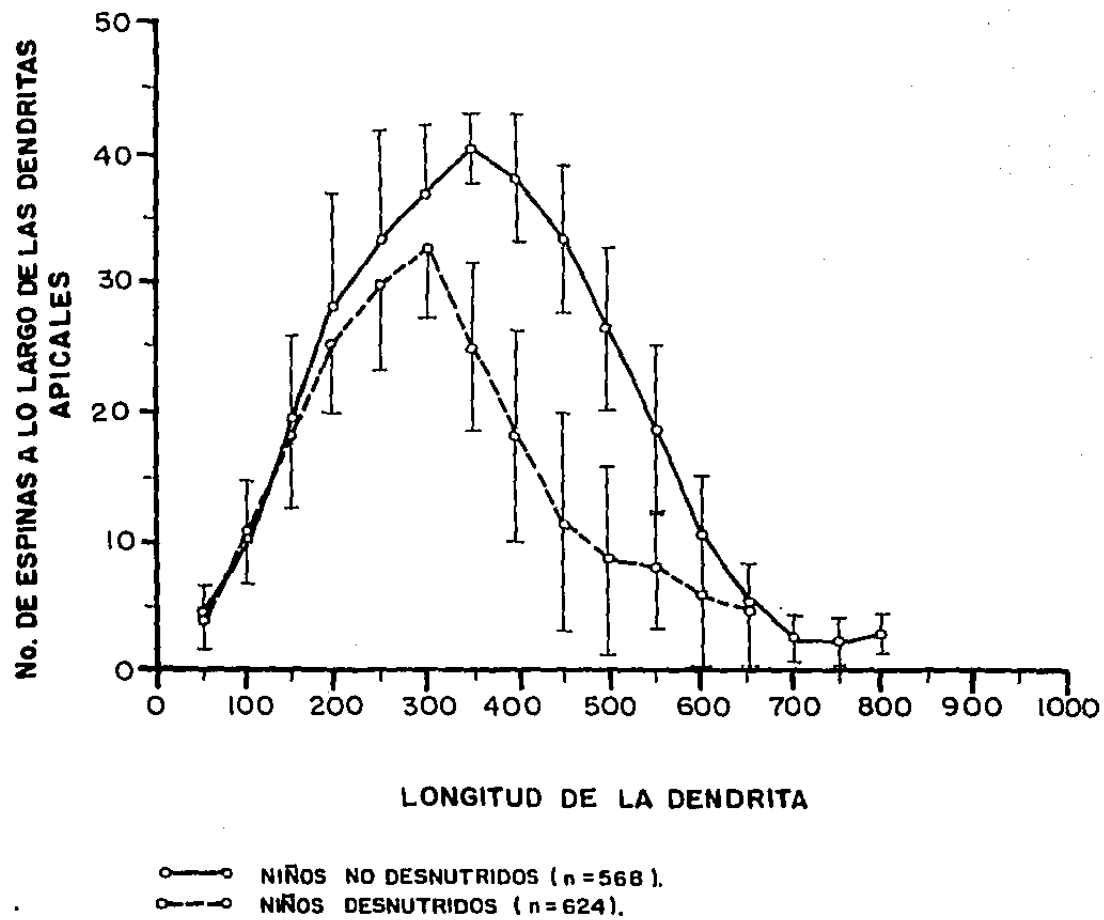
AREA SOMESTESICA



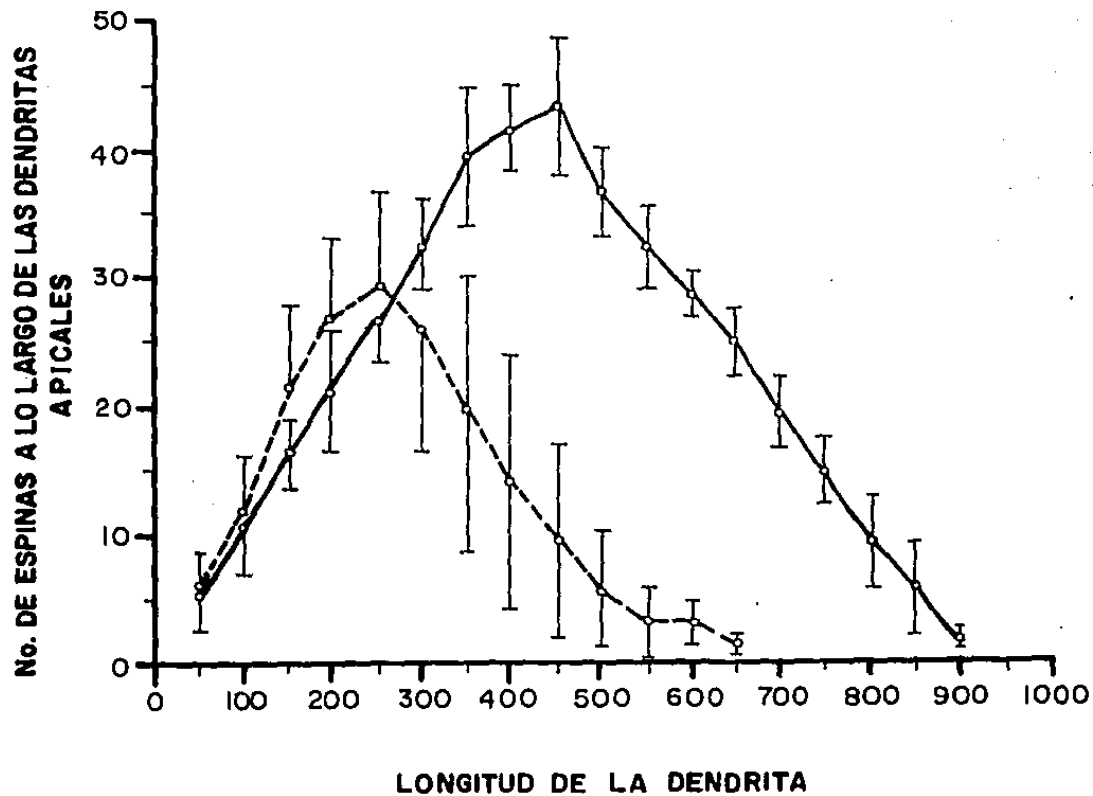
6-7

—○— NINOS NO DESNUTRIDOS (n = 600).
- -○- - NINOS DESNUTRIDOS. (n = 651).

AREA OCCIPITAL

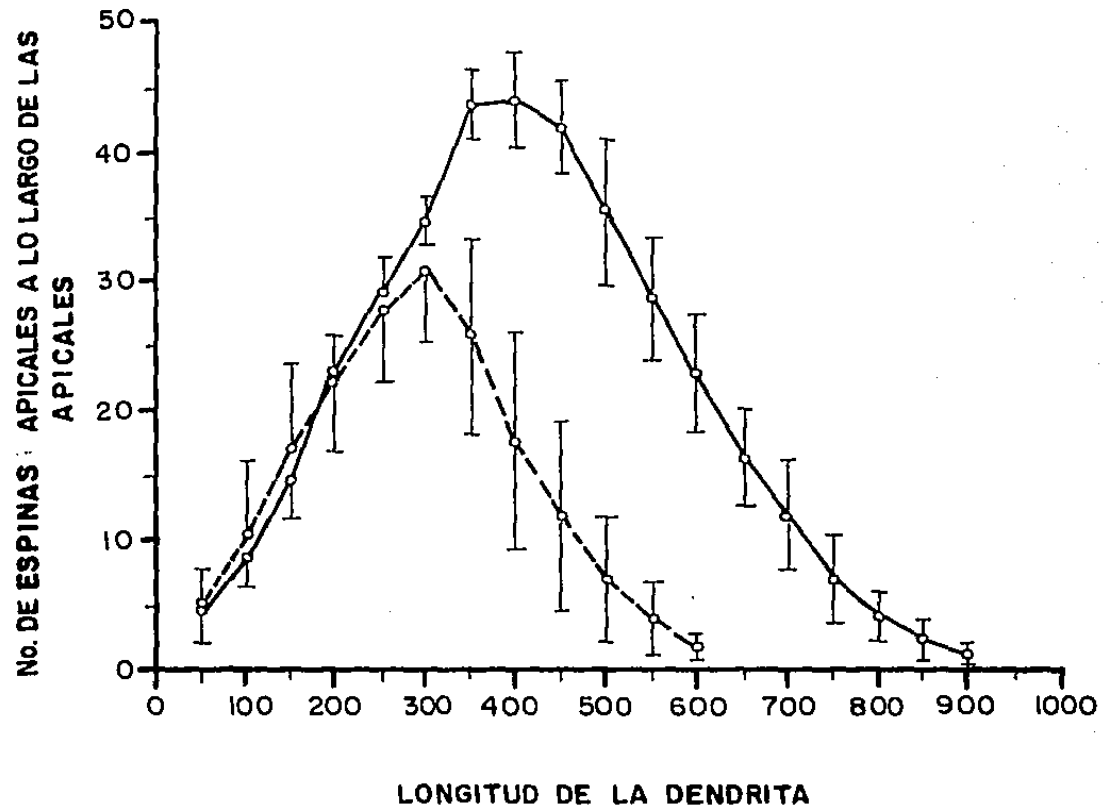


AREA MOTORA



—○— NIÑOS NO DESNUTRIDOS (n=347).
- -○- - NIÑOS DESNUTRIDOS (n=335).

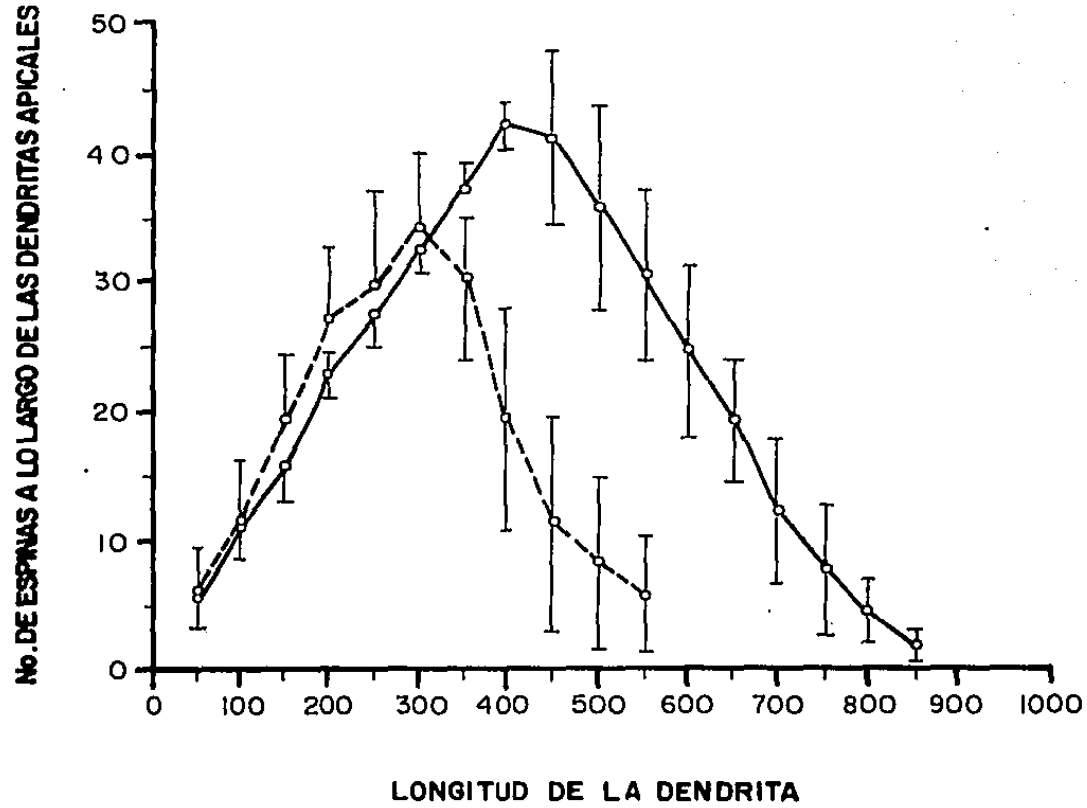
AREA SOMESTESICA



6-10

—○— NIÑOS NO DESNUTRIDOS (n=334).
- -○- - NIÑOS DESNUTRIDOS. (n= 324).

AREA OCCIPITAL



—○— NIÑOS NO DESNUTRIDOS (n=309).
- -○- - NIÑOS DESNUTRIDOS. (n=307).

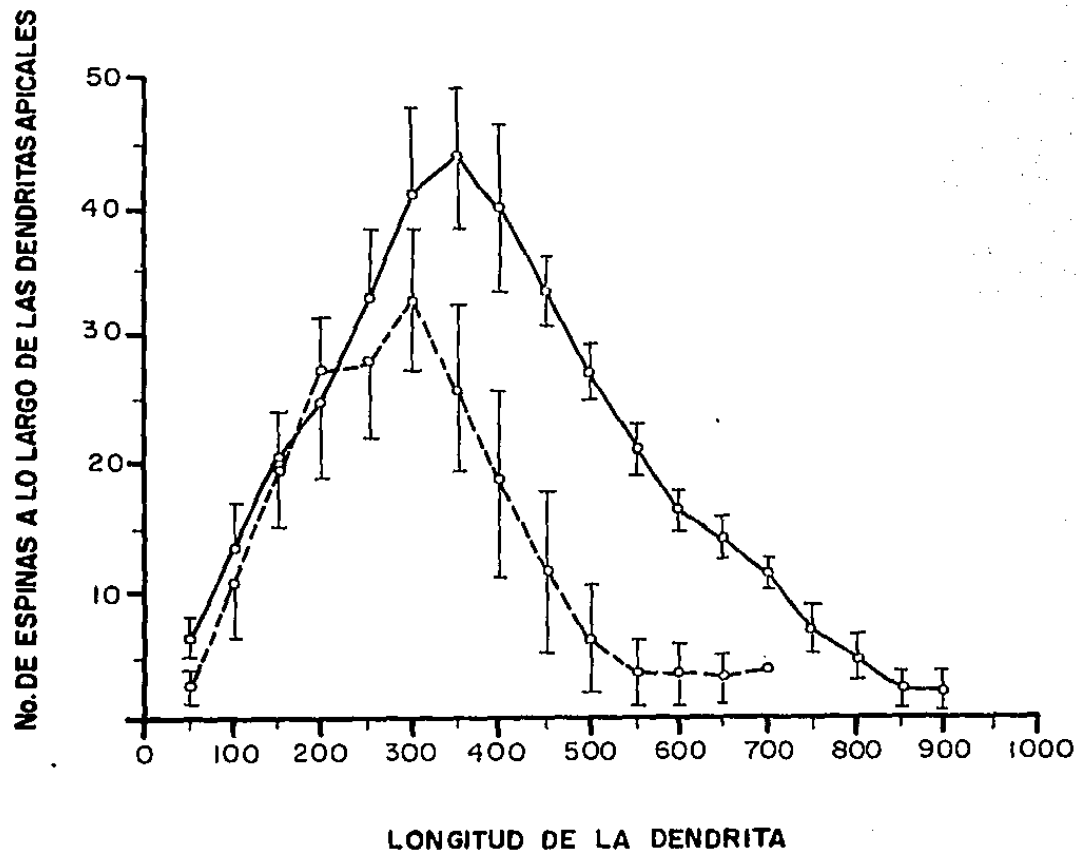
Gráficas 12, 13 y 14 (Grupo de 16 a 24 meses).

Gráfica 12. Gráfica que representa el número de espinas promedio por segmento de 50 μm a lo largo de la dendrita apical, correspondiente al área cortical motora en ambos grupos de niños estudiados. Los valores representan las Medias \pm DEM. n= número de segmentos dendríticos evaluados en cada grupo de niños.

Gráfica 13. Gráfica que representa el número de espinas promedio por segmento de 50 μm a lo largo de la dendrita apical, correspondiente al área cortical somestésica en ambos grupos de niños estudiados. Los valores representan las Medias \pm DEM. n= número de segmentos dendríticos evaluados en cada grupo de niños.

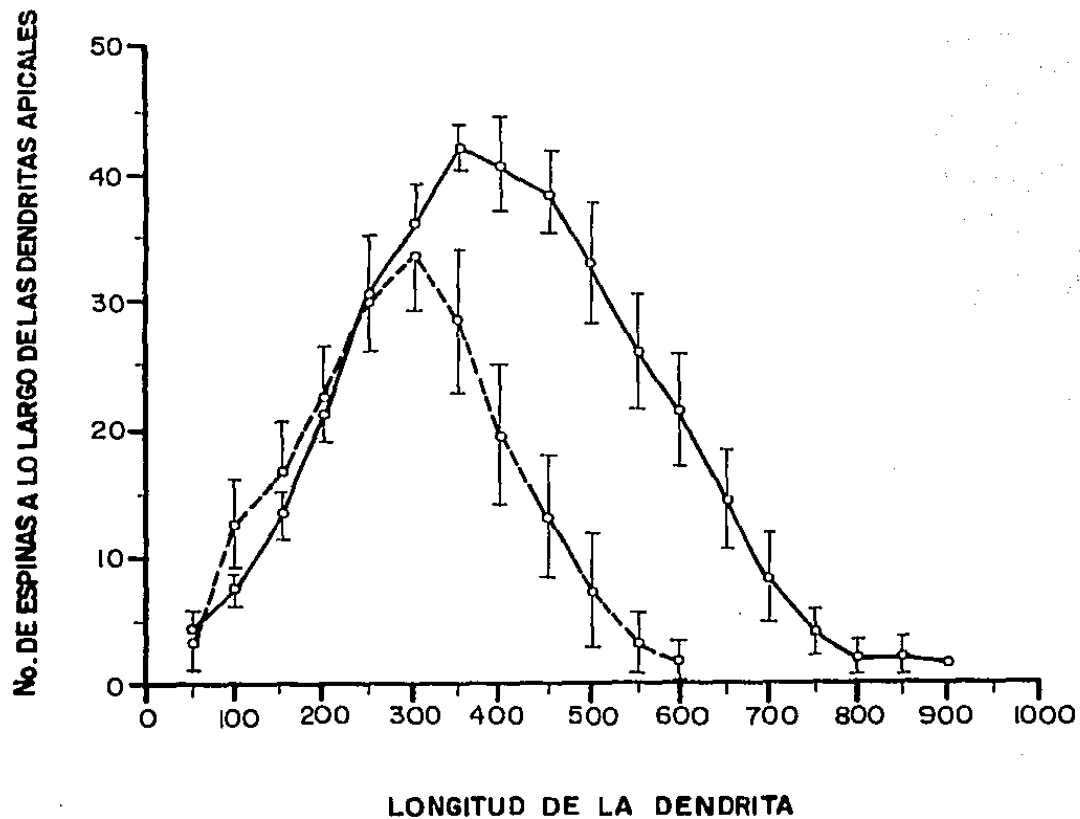
Gráfica 14. Gráfica que representa el número de espinas dendríticas por segmento de 50 μm a lo largo de la dendrita apical, correspondiente al área cortical occipital en ambos grupos de niños estudiados. Los valores representan las Medias \pm DEM. n= número de segmentos dendríticos evaluados en cada grupo de niños.

AREA MOTORA



—○— NIÑOS NO DESNUTRIDOS (n=182).
- -○- - NIÑOS DESNUTRIDOS (n=445).

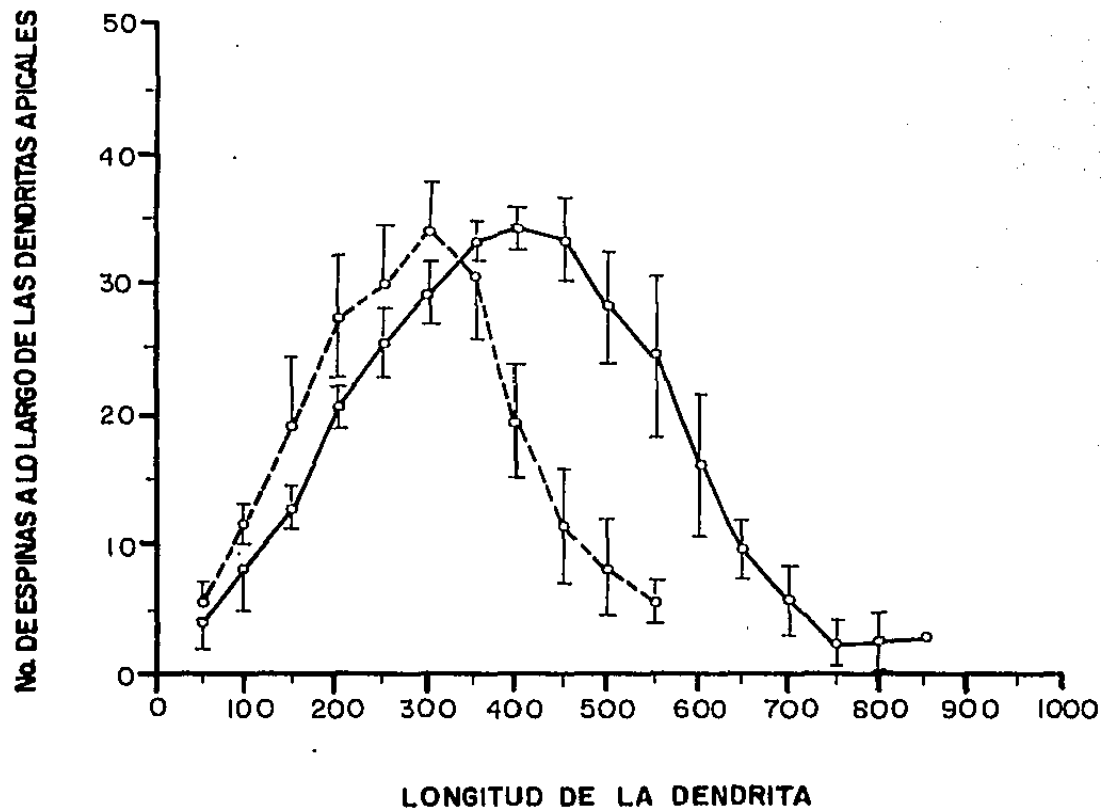
AREA SOMESTESICA



6-13

—○— NIÑOS NO DESNUTRIDOS (n=164).
- -○- - NIÑOS DESNUTRIDOS (n=443).

AREA OCCIPITAL



—○— NIÑOS NO DESNUTRIDOS (n=151).
- -○- - NIÑOS DESNUTRIDOS. (n=431).