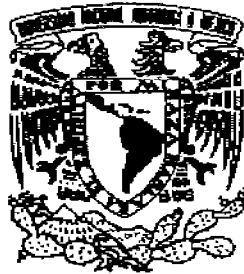


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)



“Desarrollo del juego social y su interacción con la estimulación sensorial temprana en la rata hipoacúsica”

TESIS
Que para obtener el Grado de Maestra en Ciencias
(Neurobiología)

PRESENTA:
Lic. en Nutrición
Susana Alvarado Rojas

Asesor: Dr. Manuel Salas Alvarado

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	I
DEDICATORIAS.....	II
RESUMEN.....	III
ABSTRACT.....	IV
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1. Definición del juego.....	3
2.2. Características filogenéticas del juego.....	4
2.3. Clasificación del juego.....	5
2.3.1 <i>Juego locomotor</i>	5
2.3.2 <i>Juego con objetos</i>	6
2.3.3 <i>Juego social</i>	7
2.4. Estructuras y mecanismos cerebrales que participan en la expresión de la conducta de juego.....	9
2.5. Neuroquímica del juego.....	13
2.5.1 <i>Dopamina</i>	13
2.5.2 <i>Opioides</i>	14
2.5.3 <i>Norepinefrina</i>	15
2.5.4 <i>Serotonina</i>	16
2.6. Sistema auditivo de la rata.....	17
2.7 La vía auditiva.....	20
2.8 Hipoacusia.....	22
2.9 Señales auditivas y expresión del juego.....	22
2.10 Estimulación sensorial temprana.....	24
2.11. Cambios plásticos en el sistema auditivo.....	27

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
4. HIPÓTESIS.....	28
5. OBJETIVO GENERAL.....	28
6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
7.1. Animales.....	29
7.2. Grupos experimentales.....	30
7.3. Procedimiento para provocar hipoacusia.....	30
7.4. Registro del juego social.....	31
a) <i>Boxeo</i>.....	31
b) <i>Lucha</i>.....	32
c) <i>Encimamiento</i>.....	32
7.5 Desarrollo físico.....	33
7.6. Estimulación sensorial.....	33
- Fase 1.....	33
- Fase 2.....	34
7.7. Diagrama metodológico.....	35
7.8. Análisis Estadístico.....	36
8. RESULTADOS.....	37
8.1. EFECTOS SOBRE EL DESARROLLO FÍSICO.....	37
8.1.1. Efectos sobre el peso corporal.....	37
a) <i>Machos</i>.....	37
b) <i>Hembras</i>.....	38
8.1.2. Efectos sobre la apertura de los párpados.....	41

8.2. EFECTOS SOBRE EL DESARROLLO DE LA CONDUCTA DE JUEGO.....	42
8.2.1 Juego total.....	42
a) <i>Grupos no estimulados</i>	42
b) <i>Grupos estimulados</i>	43
8.2.2 Lucha.....	44
a) <i>Grupo no estimulado</i>	46
b) <i>Grupo estimulados</i>	46
8.2.3 Encimamiento.....	47
a) <i>Grupo no estimulado</i>	47
b) <i>Grupo estimulados</i>	48
8.2.4 Boxeo.....	51
a) <i>Grupo no estimulado</i>	51
b) <i>Grupo estimulados</i>	52
9. DISCUSIÓN.....	55
10. CONCLUSIONES.....	62
11. REFERENCIAS.....	63
12. ÍNDICE DE FIGURAS Y DIAGRAMAS.....	70

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: JONNY ALVARADO

FECHA: 11/11/2006

IRMA: [Firma]

RESUMEN

III

En el presente trabajo se evaluó el efecto de la hipoacusia y de la estimulación sensorial sobre el desarrollo físico y el juego social de la rata. La hipoacusia se produjo ocluyendo los meatos auditivos externos (día 10-60 edad). El juego se midió anotando la frecuencia de boxeo, lucha y encimamiento en videograbaciones (5 min.) hechas en los días 18, 20, 22, 24, 30, 40, 50 y 60 de edad. Hubo 6 grupos: control, control estimulado, hipoacúsico, hipoacúsico estimulado, simulado (sham) y sham estimulado. La estimulación sensorial se realizó aplicando masaje suave a las crías (5 min/día; días 1-14 de edad) y exposición diaria (30 min.) a un ambiente enriquecido sensorialmente (días 15-30 de edad). El análisis estadístico mostró en los animales hipoacúsicos tuvieron menor peso corporal a partir del día 10 de edad y retardo de 1 día en la apertura palpebral. Estos efectos pudieran asociarse con el trastorno en la comunicación auditiva crías-madre que incidió en la ingesta de alimento de las crías. La frecuencia del juego total en los grupos sin estimulación, se incrementó en el grupo hipoacúsico con respecto a los control y simulados. No hubo efectos asociados al sexo y el juego de pareja superó al de conjunto. El juego total en los grupos estimulados se redujo tanto por la condición experimental como por el sexo y tipo de juego. El análisis de cada componente del juego en los grupos no estimulados, mostró incrementos en la lucha y encimamiento respecto a la condición experimental, sin efectos por el sexo y siendo mayor el juego en parejas que en conjunto. En los grupos estimulados el juego se redujo, sin diferencias en cuanto al sexo y con escasas diferencias en el tipo de juego. Los incrementos del juego en los animales hipoacúsicos pudieran relacionarse con el daño a mecanismos inhibitorios del tallo cerebral y de la corteza extra motora, que interfiere en la modulación auditiva ascendente y la descarga cortical descendente para el control del movimiento. En cambio, la estimulación sensorial lo reduce posiblemente por sus efectos de atenuación de la respuesta al estrés.

ABSTRACT

IV

The effects of bilateral ear occlusion (hypoacusia) and sensory stimulation on physical and social play development of rats were evaluated. The external bilateral auditory meatus were occluded by using rubber cement (days 10-60 of age); and the frequency of boxing, wrestling and pinning during play testing (5 min.) at 18, 20, 22, 24, 30, 40, 50 and 60 postnatal days were measured. A control, control stimulated, hypoacoustic, hypoacoustic stimulated, sham and sham stimulated experimental groups. Handling (5 min, days 1-14 of age) was given to the pups. Thereafter, they were daily exposed (30 min.) to a sensory enriched environment from days 15 to 30 of postnatal age. The statistical analysis showed that hypoacoustic subjects not receiving sensory stimulation exhibited a significantly lower body weight and a 1-day-delay in eye-opening. These effects may be related to a possible reduction in the auditory guided mother-litter bonds that interfere with the food intake of pups. The general statistical comparisons of social play components yielded significant increments in the hypoacoustic subjects without stimulation, with no effects of sex and increased social play interactions in pairs and reduced interactions in group of subjects. Additionally, in the stimulated subjects social play components were significantly decreased, with no effects of sex and increased play interactions in pairs and reduced interactions in group during play testing. The statistical comparisons of each social play component in the non stimulated groups indicated increased wrestling and pinning without effects of the sex and being the interaction in pairs significantly higher than the interactions in group. In the stimulated groups a significant reduction in social play components, with no effects of the sex and small differences between the interactions in pairs and groups were observed. Findings suggest that the hypoacusia interferes with both ascending brain stem and descending cortical mechanisms inhibitory actions upon motor activities. By contrast, the effects of early sensory stimulation in reducing the social play components may be interpreted as an by the amelioration of the stress response to the experimental environmental conditions of play testing.

1 INTRODUCCIÓN

Dentro del variado repertorio conductual de los mamíferos jóvenes destaca la conducta de juego, que aunque no es privativa de este grupo si ocupa junto con otras actividades, como el aseo corporal, que involucran el movimiento, cerca del 70% de las conductas que se expresan durante el período de vigilia (Bolles, 1960; Siviy, 1998). De otros estudios se ha sugerido que en los roedores el 50% del día duermen, el 10% se alimentan, el 6% se asean y el 3% juegan (Thiels, Alberts y Cramer, 1990).

En especies que nacen con alto grado de inmadurez como la rata y el hombre, y que ameritan una gran participación de la madre para el crecimiento de la progenie, el juego parece cumplir un fin de importancia práctica como fuente de experiencia sensorial para propiciar el desarrollo morfológico y funcional del tejido cerebral. Esta postulación aún es motivo de discusión, particularmente para el caso de funciones complejas de gran plasticidad como el aprendizaje y los procesos mnemónicos (Martín y Caro, 1985).

El desarrollo del juego en la rata sigue una curva en forma de una letra U invertida que se inicia en el día 18 de edad, alcanza su máximo de los 30 a los 40 días para declinar gradualmente hasta el día 60 a 80 de edad, en los que ya los sujetos juegan muy poco desplegando variados patrones de movimiento (Panksepp, 1981). El desarrollo de la conducta social de juego en la rata depende de varios factores que incluyen entre otros al sexo, el área de juego, el peso corporal, la condición de nutrición y la participación de los sistemas sensoriales (Salas, Torrero y Regalado, 2002).

En relación a estos últimos factores se sabe que la reducción o el exceso de estímulos olfatorios incrementa o disminuye respectivamente, el juego en su frecuencia (Thor y Holloway, 1982; Beatty y Costello, 1983; Loranca y Salas, 1999, 2001). Por otro lado, la lesión electrolítica de los núcleos posteriores del tálamo que relevan información somatosensorial reduce en un 70 a 80% la frecuencia del encimamiento y la motivación para jugar (Siviy y Panksepp, 1987). Por el contrario, cuando se extirpan las vibrisas de

los cojinetes faciales en la rata para reducir la información táctil y de presión, o se ocluyen los párpados mediante el uso de pegamento de contacto en el día 22 de edad, registrándose el juego en los días 25 y 27 de edad, sólo se han descrito tendencias a reducirse la frecuencia del encimamiento durante el juego aunque los resultados de acuerdo a los autores no fueron concluyentes (Siviy y Panksepp, 1987).

En experimentos en los que a la edad de 22 días se lesionaron las membranas timpánicas mediante un lápiz para uso estereotáxico y después se sellaron los conductos auditivos con cera para hueso, doblándose la pinna y sellándola con pegamento adhesivo de contacto, se redujo significativamente la frecuencia de encimamientos durante las sesiones de juego realizadas en los días 25 y 27 de edad (Siviy y Panksepp, 1987). Sin embargo, los hallazgos de estos estudios no fueron concluyentes ya que la participación de los estímulos somato sensoriales, visuales y acústicos para la modulación del juego social estuvieron presentes neonatal y posnatalmente, permitiendo con esto la maduración y desarrollo normal de estas vías. Asimismo, la restricción de estímulos auditivos fue tan solo de 3 a 5 días que pudo resultar un tiempo insuficiente para provocar daño morfológico auditivo y la expresión del juego. En contraste con estos estudios sobre el juego social, cuando se ha provocado la restricción crónica (días 8 al 20 de edad) en el ingreso de señales auditivas en la rata, mediante la colocación de tapones de pegamento ahulado dentro de los conductos auditivos externos, se ha descrito una reducción significativa del número y extensión de las dendritas de las neuronas del cuerpo trapezoide medial, con inconsistencias en el desarrollo de las dendritas de células del núcleo lateral de la oliva superior (Torrero, Regalado, Pérez, Loranca y Salas, 1999). Así los resultados mostraron que la hipoacusia crónica puede interferir con la organización estructural de la vía auditiva, y por lo tanto que podría tener un efecto significativo alterando la modulación del juego. Bajo estas circunstancias es posible que el juego se modifique en su frecuencia, iniciación o en la motivación del mismo, ya que estas características no fueron detectadas en los trabajos sobre juego social antes mencionados.

Con base en este conocimiento, en el presente estudio se analizó el desarrollo de la conducta social de juego de ratas juveniles con hipoacusia bilateral crónica no traumática iniciada en la vida temprana, con el propósito de caracterizar las posibles alteraciones en su expresión, y definir así su posible contribución para el establecimiento de la conducta social durante la etapa adulta.

2 ANTECEDENTES

Una de las actividades típicas presentes en el repertorio conductual de los mamíferos jóvenes es la conducta de juego, aunque no es privativa de ellos ya que otras especies como los pájaros y reptiles con notables variantes también la presentan (Burghardt, 1998). De diversos estudios se ha establecido que la división del juego en locomotor, con objetos y social, aunque útil desde el punto de vista descriptivo, aún no permite concluir si aparece por separado en ciertas especies, o si una misma especie es capaz de expresarlos de manera sucesiva a lo largo de su ontogenia. Asimismo, no está claro si lo que representan son solo etapas que correlacionan con el desarrollo filogenético del Sistema Nervioso Central (SNC) (Fagen, 1981; Siviy, 1998).

2.1 Definición del juego

El juego se ha definido como toda actividad motora postnatal desplegada por un sujeto, sin tener aparentemente un objetivo fijo, en la que las pautas motoras de otras actividades de movimiento pueden reunirse a menudo modificadas y en secuencias temporales de movimiento reconocidas como tales (Bekoff y Byers, 1981).

El juego considerado como una actividad sensorial y motora, forma parte de un conjunto de actividades que contribuyen al desarrollo cerebral y a la adquisición de habilidades, para desarrollar patrones motores de diversas conductas que en su conjunto forman el repertorio conductual de los mamíferos jóvenes. Así, el juego

representa una función preparatoria de la conducta de competencia social, de la conducta sexual, de la conducta agresiva, etc, que se establecen en la vida adulta. Por medio del juego, se va adquiriendo la coordinación gradual de los movimientos, los cambios posturales y se perfeccionan las pautas a lo largo del desarrollo, alcanzando el sujeto una mayor aptitud de movimientos y eficiencia física y cognitiva (Siviy, 1998).

A partir de diversos estudios, se ha sugerido que una secuencia de juego podría iniciarla el sujeto con la percepción de una serie de señales o patrones de conducta emitidos por un congénere que podrían incluir el olfateo de la región anogenital y de otras regiones del cuerpo, el aseo social dirigido a los congéneres, emisión de vocalizaciones, tirar zarpazos, empujar, recargarse o montarse sobre otro sujeto y el boxeo que en su conjunto constituirían la denominada "motivación o invitación a jugar" (Thor y Holloway, 1983).

En especies que nacen con gran inmadurez motora, sensorial y homeostática (altriciales) como la rata y el hombre en las que la atención materna tiene una gran relevancia para el crecimiento de la progenie, la importancia del juego aparentemente radica en la aportación de experiencia en la ejecución de conductas más elaboradas como la lucha, el cortejo, la emotividad, el aprendizaje, etc. Sin embargo, de acuerdo a otros estudios aún no quedan claras las funciones que tiene el juego para el desarrollo de las conductas motoras del adulto, incluyendo las funciones cognitivas que ameritan actividad de movimiento para su éxito como el caso del aprendizaje y la emotividad (Martín y Caro, 1985).

2.2 Características filogenéticas del juego

De varios estudios se sabe que el juego, como muchos otros componentes del repertorio conductual de distintas especies, ha tenido importantes modificaciones en su expresión a lo largo de la evolución. Estos cambios se han asociado esencialmente a la expansión morfológica y funcional que ha tenido el substrato neuronal del diencefalo y

telencéfalo y el desarrollo del sistema músculo esquelético, como resultado del establecimiento de los procesos de adaptación impuestos por las demandas del medio ambiente externo e interno para el mantenimiento de la homeostasis (Siviy, 1998).

La participación del sistema límbico en la expresión del juego de los vertebrados parece ser esencial, aunque la existencia del juego con objetos en los reptiles como la tortuga y en las aves el locomotor además de juego con objetos, donde sólo hay rudimentos del sistema límbico, parecería negar que este último fuera indispensable para que el juego se manifieste. En efecto, tal es el caso del juego versátil de las aves tanto en tierra, como las notables acrobacias de ellas en el aire que se dan con la presencia de un rudimentario sistema límbico (Siviy, 1998).

En este sentido se ha propuesto que los ganglios basales pudieran ser el sustrato esencial para la expresión del juego pre-límbico, dado su carácter anatómico-conspicuo en los reptiles como la tortuga para la ejecución de los movimientos involucrados en el juego con objetos (Pellis y Pellis 1993).

2.3 Clasificación del Juego

De diferentes estudios, se han reconocido 3 tipos de juego, 1) el más primitivo pudiera ser el locomotor, típico de especies como los reptiles (serpientes), que viven confinados a espacios restringidos, aislados de los depredadores, 2) el juego con objetos, que sugiere un mayor desarrollo evolutivo, como sería el caso de las tortugas y las aves, finalmente 3) el juego social realizado preferentemente entre miembros de un mismo grupo, que es típico de los mamíferos y en los que esta actividad ha alcanzado una gran versatilidad y refinamiento en su ejecución (Siviy, 1998; Salas y col., 2002).

2.3.1 Juego locomotor

El juego locomotor, comprende sólo movimientos sin causa u objetivos aparentes que se ha sugerido es frecuente en algunas especies precociales en las que no existe una

gran interacción con la madre, ya que cada sujeto por su independencia y grado avanzado de desarrollo es un adulto en miniatura. Estas especies, al nacimiento, son totalmente independientes como individuos, se alimentan y protegen por si solas contra los depredadores. Esto último lo hacen manteniéndose por períodos largos en madrigueras y espacios pequeños, permaneciendo inmóviles para pasar desapercibidos. A la vez parecen jugar escasamente ya que su metabolismo es muy limitado, de tal modo que no disponen en todo momento de la energía metabólica suficiente para desplegar gran actividad física como sería la requerida para un juego más elaborado. Por otro lado, la naturaleza no los ha dotado de grandes sistemas sensoriales para interactuar con su medio ambiente, sino más bien para aislarse del mismo. Este tipo de juego no parece requerir de un gran substrato neuronal, ya que para su integración es suficiente un sistema nervioso primitivo extendido hasta el tallo cerebral para asegurar su expresión (Burghardt, 1998).

2.3.2 *Juego con objetos*

El juego con objetos que se ve por ejemplo en las tortugas, pudiera ser el precursor del juego social de tipo riña, más versátil y refinado, de los mamíferos. Por lo que podría anticiparse que en sus orígenes evolutivos, el juego pudiera residir en regiones cerebrales que ancestralmente han precedido a la aparición del sistema límbico como parte del proceso de encefalización. En este sentido se ha propuesto que los ganglios basales pudieran ser el substrato neuronal para la expresión del juego pre-límbico, dado su carácter definido en los reptiles. Los ganglios basales por lo tanto, serían estructuras esenciales para la ejecución de movimientos más elaborados para llevar a cabo el juego con objetos. Apoya a esta hipótesis el hecho de que la 6-hidroxidopamina administrada intracerebralmente en el período neonatal para lesionar las neuronas de los ganglios basales, afecte también la expresión del juego en la rata juvenil (Pellis y Pellis, 1993). Cabe esperar que entre estos dos tipos de juego, existen pasos evolutivos que involucran finalmente al sistema límbico para convertir a esta actividad en un patrón conductual extremadamente versátil y refinado como el que se observa en los mamíferos.

2.3.3 Juego social

Constituye la variedad de juego más elaborada que se presenta en los mamíferos bajo condiciones de grupo social en el ambiente de crianza, y durante el cual se manifiestan alrededor de 15 diferentes componentes del juego entre los que se incluye el olfateo, desplazamiento, persecución, encimamiento, lucha, boxeo, mordisqueo, amagos, brincoteo, seguimiento, monta, apilamiento, vocalizaciones, etc. (Pellis y Pellis, 1993). Durante una sesión de juego muchos de estos componentes no aparecen con gran frecuencia (amagos, mordisqueo, apilamiento) y por lo tanto son de poca utilidad para la caracterización conductual y la evaluación estadística del mismo. Sin embargo, se ha establecido que el aislamiento individual previo de los miembros del grupo durante un período de 12 h, incrementa significativamente los componentes del juego por lo que así la evaluación del mismo se facilita (Panksepp, 1981) (Figura 1).

Utilizando a la rata en desarrollo como sujeto experimental, se sabe que en esta especie la conducta de juego medida a través del boxeo, la lucha y el encimamiento, sigue una curva de desarrollo en forma de una letra U invertida que se inicia alrededor del día 18 postnatal, alcanzando su máximo en el día 30 ó 40 y declinando gradualmente del día 60 al 80 de edad (Panksepp, 1981) (Figura 1).

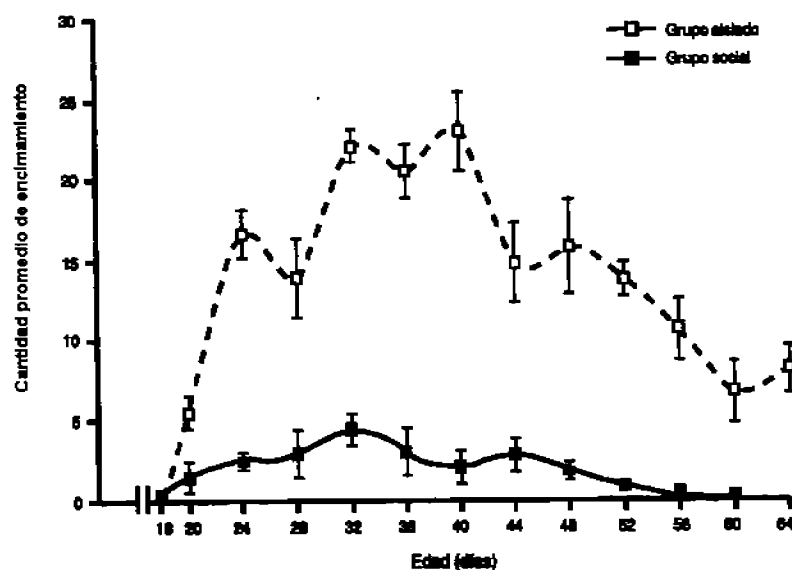


Figura 1. Promedio de la frecuencia de encimamientos durante el juego, en función de la edad, en ratas que fueron aisladas individualmente o que permanecieron agrupadas antes de la prueba de juego. Modificado de Panksepp, 1981.

El desarrollo de la conducta social de juego en la rata depende de varios factores que incluyen al sexo, ya que los machos en general juegan más que las hembras (Orgeur, 1995). Este dimorfismo, se ha relacionado con el incremento en los niveles plasmáticos de andrógenos durante el período crítico (primeras 24 a 72 horas posparto) para la diferenciación sexual, ya que la administración de éstos no parece ser necesaria en otros períodos de la vida para la expresión del juego en los machos.

En paralelo, se sabe que las ratas macho castradas durante la primera semana de edad juegan menos que sus testigos. En cambio la castración realizada en el día 10 de edad no provoca diferencias en el juego en relación a los machos intactos (Meaney y Stewart, 1981). La inyección de propionato de testosterona a ratas hembra durante los 2 primeros días de edad, hace que la expresión de su actividad de juego sea similar a la de los machos de su misma edad (Meaney, Dodge y Beatty, 1981).

El desarrollo del juego también depende del tamaño del área en la que éste se despliega. Así los machos suelen jugar más en áreas grandes que las hembras y las hembras lo hacen más en áreas pequeñas que los machos (Klinger y Kemble, 1985; Loranca, Torrero y Salas 1999).

También se ha encontrado un paralelismo entre el peso corporal y el juego, de tal manera que los machos al ser más pesados y conductualmente dominantes en jerarquía generalmente juegan más que las hembras (Panksepp, 1981). Este factor ha sido motivo de gran discusión ya que se ha visto que en ocasiones los animales ligeros en peso (desnutridos) juegan más que los más pesados (controles), debido a que son más ágiles para escabullirse del compañero de juego y por lo tanto su juego se incrementa (Loranca y cols., 1999).

De manera complementaria, se sabe que la condición de nutrición de los sujetos juveniles es importante para la expresión del juego, ya que los sujetos desnutridos mediante el bloqueo farmacológico de la secreción láctea de la madre, juegan más que sus testigos correspondientes (Bateson, Mendl y Feaver, 1990).

Este incremento parece estar relacionado con alteraciones en los mecanismos de regulación del movimiento, que se ven reflejados en otras actividades motoras como el auto aseo que también está incrementado bajo esas condiciones (Salas, Pulido, Torrero y Escobar, 1991; Loranca y cols., 1999). La desnutrición como resultado de la ingestión deficiente en la cantidad y calidad del alimento, es el factor del ambiente externo que más frecuentemente afecta el desarrollo cerebral. La desnutrición es una condición compleja en la que hay una notable alteración en la distribución de los micronutrientes o de otros componentes del medio interno, empobrecimiento en el ingreso de señales sensoriales acompañadas de un retardo en la aparición de patrones conductuales normales que retardan y/o alteran el desarrollo físico y neuronal (Montes, 2001).

Los estímulos olfatorios también ejercen un papel importante en la regulación del juego social, ya que cuando se lesionan los receptores de la mucosa olfatoria de la rata mediante lavados nasales con el neurotóxico sulfato de zinc, o con la bulbectomía olfatoria, el juego se incrementa significativamente (Beatty y Costello, 1983). Asimismo, el incremento en el ingreso temprano de estímulos olfatorios mediante exposiciones diarias (10 min al día) al acetato de amilo (sustancia con olor a plátano), o su reducción a través de la termocauterización unilateral de un poro nasal a partir del día 2 de edad, disminuye o incrementa la frecuencia del juego social respectivamente (Thor y Holloway, 1982; Loranca y Salas, 2001).

2.4 Estructuras y mecanismos cerebrales que participan en la expresión de la conducta de juego.

Para la expresión del juego social como una conducta motivada, se requiere de un substrato neuronal muy complejo en el que participan las vías sensoriales generando señales eléctricas en respuesta a los estímulos del medio ambiente transmitidas hacia el SNC, y hacia centros de relevo e integración de la información ascendente, establecidos en estructuras diencefálicas y telencefálicas. Asimismo, la ideación, planeación, elaboración y ejecución del movimiento sigue sistemas de salida complejos

con respuestas musculares y esqueléticas, neuroendocrinas y autonómicas, que permiten la adaptación de los individuos del grupo hacia las circunstancias medio ambientales particulares en las que el juego se expresa (Kandel y Schwartz, 1987).

Un animal podría responder con un cambio conductual ante la presentación de comida, pero dicha respuesta en un momento determinado dependerá de diversos factores, como las reservas de energía en su cuerpo, señales del tracto gastrointestinal, respuestas aprendidas de ingesta o aversión, ausencia o presencia de un depredador en la cercanía etc, (Escobar, Encinas, Díaz-Muñoz, Salazar-Juárez y Aguilar-Roblero, 1998).

Conforme el sujeto se desarrolla, adquiere los mecanismos necesarios para generar conducta; también con su maduración surgen requerimientos más complejos para su apropiada interacción con el ambiente. Un ejemplo es la conducta sexual, que aparece hasta que se ha alcanzado un estado de madurez hormonal desarrollo físico y de los genitales externos apropiados para la reproducción. En contraste, algunas conductas motivadas como la de succión o el juego mismo, aparecen temprano en la ontogenia se atenúan y desaparecen o son sustituidas por otros patrones conductuales una vez que los organismos adquieren cierta madurez.

El funcionamiento del medio interno también se determina por algunos estados fisiológicos específicos, por ejemplo en el embarazo y la lactancia, los cambios hormonales sucesivos que determinan condiciones y conductas motivadas particulares, como construir el nido, el aseo perimamario y el cuidado de las crías. Los estados internos producen cambios en los estados de alertamiento y atención dirigidos hacia el medio externo. Bajo estas condiciones la atención se dirige selectivamente hacia ciertos estímulos ambientales, los que poseen propiedades placenteras o de reforzamiento para el individuo, lo cual afina también la capacidad sensorial o perceptiva. A fines del siglo XIX, se observó que junto con este estado de atención selectiva se presentan cambios viscerales, como aumento del ritmo cardíaco, aumento del ritmo respiratorio,

dilatación de la pupila, sudoración, etc, gobernados por el sistema nervioso autónomo que son concurrentes con los estados de alerta (Escobar y Aguilar, 2002).

La formación reticular que se extiende por la línea media del tallo cerebral desde el bulbo raquídeo hasta el mesencéfalo, recibe colaterales de todas las vías sensoriales, del sistema vestibular, de las vísceras, de los ganglios basales, de estructuras límbicas e inclusive del cerebelo y la corteza cerebral. Sus fibras se conectan hacia otros núcleos del tallo cerebral y médula espinal, lo que hace posible mediar los reflejos posturales, también ascienden hacia el tálamo e hipotálamo con lo que produce un estado general de activación que se transmite al hipocampo y a la corteza cerebral y, desde el punto de vista conductual, produce estados de conciencia, atención y alertamiento dirigido hacia el medio externo.

Durante la fase consumatoria de las conductas motivadas se realizan respuestas motoras. Para ello se requiere de un sistema que establezca la interfase entre el sistema límbico o el hipotálamo y los sistemas motores efectores de la conducta. Las actividades integrativas del sistema motor involucran a la corteza cerebral, cerebelo y ganglios basales, tálamo así como al tallo cerebral y la médula espinal, los cuales establecen interacciones muy complejas (Figura 2).

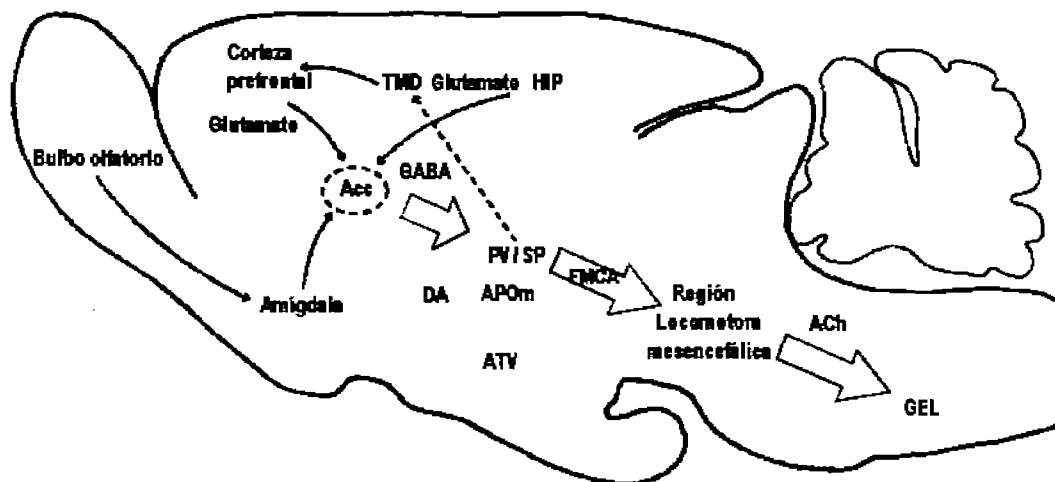


Figura. 2. Representación esquemática en el cerebro de la rata de las estructuras y neurotransmisores involucrados en conexiones neurales para la transición de la motivación a la acción. Núcleo accumbens (Acc), hipocampo (HIP), área tegmental ventral (ATV), complejo motor pálido ventral/subpálido (PV / SP), área preóptica medial (APOm), fascículo medial del cerebro anterior (FMCA), generadores espinales de la locomoción (GEL), tálamo medial dorsal (TMD). Ácido γ aminobutírico (GABA), dopamina (DA), acetilcolina(ACh). (Modificado de Mogenson, 1991).

El núcleo accumbens, es una estructura clave en el enlace funcional motivación-acción, ya que representa una interfase funcional entre el sistema límbico y el sistema motor. Utilizando marcadores neuronales retrógrados y anterógrados, se determinó que el núcleo accumbens recibe aferentes desde cada estructura límbica o corticolímbica (incluyendo hipocampo, amígdala y parte de la corteza frontal) y a la vez proyecta sobre varias estructuras motoras, como el globo pálido y la sustancia nigra.

Se ha demostrado mediante técnicas de trazado axonal y mapeo electrofisiológico, que la región subpálida establece conexiones directas con el núcleo pedúnculo pontino (NPP) y regiones mesencefálicas relacionadas con el inicio de la actividad motora antes de descender a los circuitos motores espinales (Mogenson, 1991).

Mediante la técnica de lesión haciendo pasar corriente directa (electrólisis) en diversas estructuras del sistema nervioso, se ha intentado identificar las áreas que regulan la expresión del juego (motivación, iniciación, mantenimiento y terminación).

De esta manera, la lesión del área septal hipotalámica incrementa la frecuencia del juego (Beatty y Costello, 1982). La bulbectomía olfatoria bilateral también incrementa la frecuencia de juego, sin alterar la iniciación de éste y únicamente en las ratas hembra, ya que en los machos no se observaron cambios significativos (Beatty y Costello, 1983). Otras áreas de importancia en la regulación de esta actividad son los núcleos parafasciculares y posteriores del tálamo, cuya lesión disminuye en un 70-80% la frecuencia del encimamiento y la motivación para jugar (Siviy y Panksepp, 1987). La lesión del complejo ventrobasal talámico, reduce poco y en forma transitoria la frecuencia del juego y la motivación para el mismo (Siviy y Panksepp, 1987). En otros estudios, se han descrito decrementos en la frecuencia del encimamiento e incremento en la capacidad de defensa durante el juego cuando se lesiona la corteza rinal, la corteza del cíngulo y la frontal de la línea media (Pellis y Pellis, 1982). Finalmente, el sistema estriatal parece ser importante en la selección de las pautas conductuales apropiadas para la expresión y para mantener un orden en las secuencias del juego (Pellis y Pellis, 1993).

Es conveniente mencionar que la mayoría de las estructuras señaladas pertenecen al llamado sistema límbico estriado que, a través de la corteza sensorial y de asociación, mantiene un ingreso amplio de señales sensoriales esenciales para la activación del sistema motor, endocrino, autonómico y para el mantenimiento de la homeostasis y la adaptación del organismo al medio ambiente tanto externo como interno (Kandel y Schwartz, 1987).

2.5 Neuroquímica del juego

El juego se facilita bajo ciertas condiciones medioambientales que implican la presencia de estímulos diversos denominados estresores, que tienen un importante componente hedónico. Varias investigaciones dedicadas a la exploración de los efectos de la estimulación eléctrica cerebral sobre la conducta, demostraron que la estimulación de la línea media en el tallo cerebral produce una respuesta de evitación y aversión (Delgado, Roberts y Miller, 1954). De manera similar, al estimular eléctricamente el haz medio del cerebro anterior, que asciende al sistema límbico en la rata, se provocó una repetición de la conducta anterior a la estimulación, de modo que las ratas bajo este paradigma llegaban a estimularse hasta 5000 veces por hora. Esto permitió proponer que los mecanismos de las emociones y de la motivación podían localizarse en sitios circunscritos y no en todo el cerebro como antes se creía; estos sitios recibieron el nombre de "zonas de reforzamiento" o "centros de placer" (Olds, 1972).

2.5.1 Dopamina

A partir de los hallazgos mencionados, ahora se conoce que el haz medio del cerebro anterior está formado por fibras que surgen del área tegmental ventral del tallo cerebral y se proyectan hacia el hipotálamo, septum, núcleo accumbens, tracto olfatorio medial y corteza medial frontal. A este grupo de fibras y estructuras se le conoce como sistema mesolímbico y tiene como neurotransmisor a la dopamina. Asimismo, la inyección de sustancias con efectos similares a la dopamina (agonistas como las anfetaminas) en estas zonas produce un efecto semejante a su estimulación eléctrica, mientras que la

inyección de sustancias bloqueadoras del efecto de la dopamina (antagonistas como el haloperidol) producen inhibición o desaparición de la respuesta (Lader, 1980). De esta manera, utilizando un dispositivo construido con dos contenedores unidos con un tubo horizontal, se midió el nivel de motivación a través del número de cruces de una rata entre los dos compartimientos previos a una sesión de juego social. La administración de agonistas (apomorfina y quinpirol) o de antagonistas (como el mencionado haloperidol) de la dopamina, incrementa o disminuye respectivamente la motivación del juego social (Siviy, 1998).

De acuerdo con estos experimentos, se ha postulado que la transmisión de dopamina es necesaria para que un estímulo adquiriera propiedades de reforzamiento. La dopamina se ha relacionado con los niveles de motivación necesarios para iniciar el juego social, ya que los estímulos que desencadenan la respuesta anticipatoria de juego, modifican sus efectos bajo la acción de agonistas y antagonistas de la dopamina.

En especial este neurotransmisor mostró tener un efecto estimulador si, además, el animal se encontraba privado de un satisfactor (por ejemplo el alimento). En esos casos, la inyección de una anfetamina tenía como consecuencia que el animal ya no buscara ni ingiriera comida, lo cual se interpretó como un estado de satisfacción o saciedad.

2.5.2 Opioides

En contraste a ésto, hay otro modelo experimental que demuestra que los animales pueden incrementar sus respuestas conductuales aún sin estar privados de algún satisfactor, por el solo hecho de recibir una inyección de morfina o algún otro opiáceo. En ratas saciadas de alimento (sin hambre), la administración de un opiáceo favorece que el animal desarrolle la preferencia por un lugar donde hay comida, mientras que en ratas saciadas sin la administración de opiáceos no se produce este aprendizaje. En contraste, ratas hambrientas aprenden a dirigirse a un lugar donde hay comida, aunque

no reciban morfina o bien se lesione el núcleo pedúnculo pontino (NPP) que se ha asociado con las respuestas a opiáceos.

Estos datos sugieren que el valor hedónico o de recompensa de un estímulo está mediado por dos sistemas de neurotransmisión: el dopaminérgico asociado con la satisfacción ante estados de privación, y el sistema dependiente de opiáceos vinculado con estados de no privación.

Los péptidos opioides parecen tener un efecto modulador en la regulación de los niveles del juego. Se les ha involucrado en la terminación del juego y el desencadenamiento del estado placentero que lo acompaña; por ejemplo, cuando se bloquean los receptores con el antagonista selectivo para los receptores μ , como es el caso de la naloxona, naltrexona o la β funaltrexamina, hay una baja consistente del juego. Lo inverso es cierto cuando se estimulan los receptores μ con agonistas como la morfina y el fentanil; dado lo difuso de las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas y las relacionadas con la liberación de los péptidos opioides, aún es difícil definir circuitos involucrados y la forma en que éstos actúan a lo largo de los accesos de juego. Estos datos sugieren que las exposiciones sociales durante la edad en que el juego es más frecuente, pueden tener un impacto en la estructura y función de estos sistemas neuroquímicos involucrados en la conducta de juego (Siviy, Atrens y Menéndez, 1990).

2.5.3 Norepinefrina

Otro sistema neuroquímico involucrado en la expresión del juego es la norepinefrina. La participación de este neurotransmisor se comprobó utilizando técnicas de neurofarmacología para alterar los contenidos de noradrenalina y serotonina que generaban patrones de conducta psicopatológica específica como depresión y ansiedad. Así, administrando *clonidina* que a dosis bajas inhibe la unión de los receptores con la norepinefrina se disminuía el juego, y por otro lado al administrar

Idazoxan que bloquea la autorrecepción de la norepinefrina incrementando el nivel circulante postsináptico, aumentando con esto el juego social (Siviy, 1998).

El agonista adrenérgico (α y β) como la efedrina, el antagonista α como la fenoxibenzamina, el agonista α_2 clonidina y el antagonista β -adrenérgico propranolol disminuyen el juego social cuando se administran a altas dosis dichos fármacos (Beatty y Costello, 1984). En otros estudios, bajas dosis de clonidina disminuyen el juego, un efecto que fue reversible por el tratamiento previo con el antagonista α yohimbina. La yohimbina por si sola difícilmente afecta el juego social y probado a altas dosis disminuye ligeramente el juego (Normansell y Panksepp, 1985). El *Idazoxan*, un antagonista α_2 más específico, incrementa el encimamiento, la sollicitación del juego y la actividad motora (Siviy y cols., 1990). Se encontró que el prazosin reduce la sollicitación de la conducta del juego social por una disminución en la neurotransmisión noradrenérgica al bloquear a los adrenoreceptores α_1 que tienen un efecto reductor en la conducta del juego social. Sin embargo, cuando se produce una depleción de adrenalina cerebral disminuye ligeramente el juego social (Panksepp, Normansell, Cox, Crepeau y Sacks, 1987).

De estos estudios se ha reconocido que los animales con bajos niveles de norepinefrina juegan menos que los controles, mientras que los animales con bajos niveles de serotonina juegan más por lo que se comprueba que la norepinefrina participa facilitando el juego, mientras que la serotonina lo inhibe.

2.5.4 Serotonina

La participación de la serotonina en la modulación del juego ha sido investigada por la medición del aumento de metabolitos, así como por la administración de neurofármacos que actúan selectivamente en sitios presinápticos bloqueando la recaptura de serotonina, por ejemplo el compuesto sintético *8-OHDPAT* que es un agonista de los

autorreceptores serotoninérgicos presinápticos. Las dosis altas de este compuesto disminuyen el encimamiento (Siviy, 1998).

La quipazina, un agonista de serotonina, reduce el encimamiento. El tratamiento con paracloro-fenilalanina (PCPA) o una dieta baja en triptófano, la cual disminuye la concentración de serotonina cerebral, no afecta la conducta de juego (Panksepp, 1997).

Las ratas que se mantienen aisladas tienen mayores niveles de norepinefrina y dopamina, así como un menor nivel de serotonina. El aislamiento también aumenta la actividad de la enzima tirosina hidroxilasa, que participa en la transcripción de mRNA tirosina hidroxilasa.

2.6 Sistema auditivo de la rata

El sistema auditivo provee al organismo con la capacidad para recibir, localizar y evaluar la energía del movimiento vibratorio del sonido producido en el medio ambiente. Este sistema incluye a los órganos responsables de la audición y del equilibrio. Para fines prácticos de descripción se le divide en 3 partes interconectadas entre sí, el oído externo, el medio y el interno con distinto grado de participación para permitir el proceso de la audición.

El sistema auditivo constituye un canal de comunicación que interviene y coordina un amplio rango de interacciones sociales en las especies altriciales. En los roedores, el sistema auditivo madura hasta una o dos semanas después del nacimiento, por lo que las señales acústicas del adulto no parecen influir importantemente en la interacción madre-cría durante la infancia temprana (Elwood y McCauley, 1983).

La formación del oído externo tiene gran interés por la contribución que éste puede tener para la maduración del oído medio e interno, así como de las estructuras del SNC con las que se conecta.

El oído externo es la parte del aparato auditivo que se encuentra en posición lateral al tímpano o membrana timpánica y está constituido por la *pinna* y el meato auditivo externo, un canal que conduce el movimiento vibratorio de partículas en el aire hacia el tímpano. La bulla timpánica, es una porción dilatada del meato óseo del oído que forma la envoltura externa del oído medio (Figura 3).

La membrana timpánica separa el meato auditivo externo del oído medio. La formación del meato auditivo externo se inicia como una depresión lateral alrededor del día 13 de la gestación en el ratón (Van De Water y cols., 1980). La apertura del meato auditivo externo hacia el medio ambiente exterior se presenta entre los 12 y 14 días postparto en la rata (Silverman y Clompton, 1977; Coleman y O Connor, 1979).

El oído medio se encuentra situado en la cavidad timpánica llamada caja del tímpano. Incluye el mecanismo constituido por los huesecillos martillo, yunque y estribo, responsables de la conducción de las ondas sonoras hacia el oído interno, que se extienden hasta la ventana oval del oído interno. El manubrio (apófisis inferior del martillo) se adhiere a la superficie interna del tímpano y su cabeza se articula con el cuerpo del yunque. El yunque tiene una parte lenticular adherida a la cabeza del estribo. La base del estribo está adherida a la ventana oval del oído interno. El músculo tensor del tímpano, inervado por el nervio trigémino, se une al manubrio del martillo tensando al tímpano, que tiene por objeto modular el ingreso de las ondas sonoras (Figura 3).

En el ratón la ventana oval ya está funcionando al nacimiento y hasta el día 18 de edad la membrana timpánica alcanza su madurez. La cavidad del oído medio se comunica con la faringe por medio de la trompa de Eustaquio que permite la entrada y la salida de aire del oído medio para equilibrar las diferencias de presión entre éste y el exterior (Chiasson, 1994).

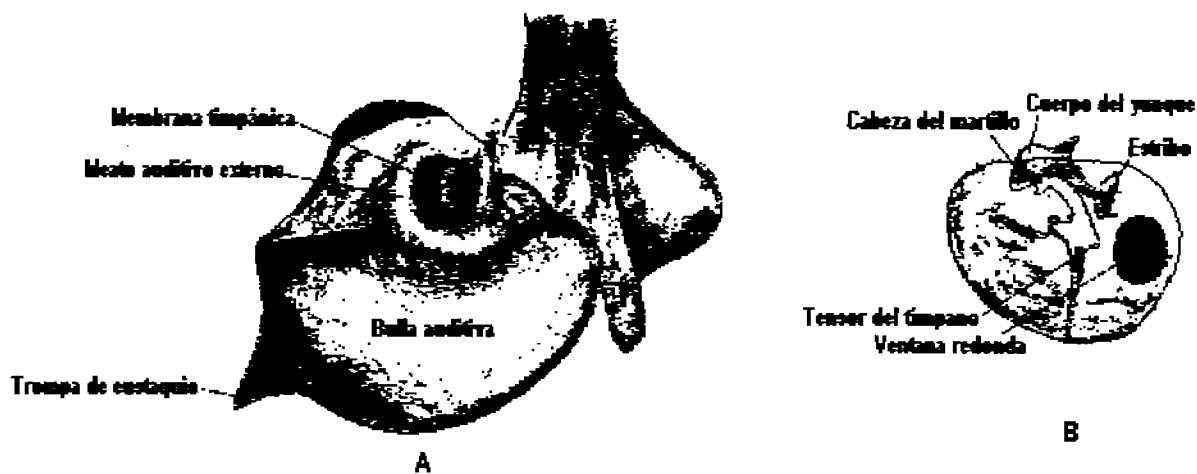


Figura 3. La bulla timpánica y el oído medio de la rata. A. Bulla timpánica. B. Huesecillos del oído. (Modificado de Chiasson, 1994).

El oído interno se encuentra en el interior del peñasco del hueso temporal que contiene los órganos auditivos y del equilibrio, los cuales están inervados por las ramas del nervio auditivo. El oído interno está formado por una serie de canales membranosos y está dividido en: cóclea, que en griego significa caracol óseo, vestíbulo y tres canales semicirculares dispuestos en las tres dimensiones del espacio, que están comunicados entre sí y que contienen un fluido gelatinoso denominado endolinfa.

El desarrollo del oído externo y medio tiene un gran impacto en el desarrollo de la cóclea, y así todas estas estructuras maduran de manera conjunta para permitir la generación de un substrato eficiente para la transmisión del sonido.

Los canales auditivos son pequeños y cortos cuando el animal está madurando, lo cual genera una alta resonancia y baja ganancia de las señales acústicas. En el momento en que la vía es permeable al sonido, éste tiene un papel fundamental para el desarrollo de la cóclea, particularmente para reducir el umbral auditivo. Asimismo, el crecimiento y la osificación de los huesecillos del oído medio, la desaparición del tejido

mesenquimatoso, el desarrollo del anillo timpánico y el tamaño de la membrana timpánica contribuyen también a la maduración de la cóclea (Anson y Donalson, 1981).

2.7 La vía auditiva

El oído externo recoge las ondas sonoras y las conduce por el conducto auditivo externo, estas chocan con el tímpano, que como consecuencia, vibra. Estas vibraciones se conducen y amplifican al oído medio mediante la cadena de huesecillos (martillo, yunque y estribo).

Posteriormente, se transmiten a la ventana oval y hasta el caracol que contiene a la membrana basilar y el líquido endolinfático en su interior. La endolinfa y el movimiento diferencial de las membranas basilar y tectoria deforman los cilios de las células pilosas externas e internas del órgano de Corti, generando un proceso de despolarización que se transmite a lo largo del cuerpo de las células pilosas, y que genera un potencial de acción en las ramas dendríticas de las neuronas de primer orden del ganglio espiral del caracol. Esta información se propaga hacia el nervio acústico, el cual asciende y establece varios entrecruzamientos ocurridos a nivel del tallo cerebral (Figura 4).

Las neuronas sensitivas primarias o de primer orden, están localizadas en la columnela de la cóclea, las prolongaciones de ésta dejan la base de la cóclea y terminan en los núcleos cocleares dorsales y ventrales que están ubicados a la altura de la unión del puente con la médula oblonga. Las neuronas auditivas secundarias, cuyos cuerpos celulares forman los núcleos cocleares, envían sus axones para ascender al lemnisco lateral contralateral. Las fibras que cruzan la línea media desde el núcleo coclear ventral forman el cuerpo trapezoide. Algunas de las fibras que cruzan hacen sinapsis con células que se encuentran dentro del cuerpo trapezoide y otras hacen sinapsis en el núcleo de la oliva superior contralateral antes de unirse al lemnisco lateral. Un pequeño número de fibras que no se cruzan hacen sinapsis en el núcleo de la oliva superior ipsilateral desde donde asciende al lemnisco lateral del mismo lado.

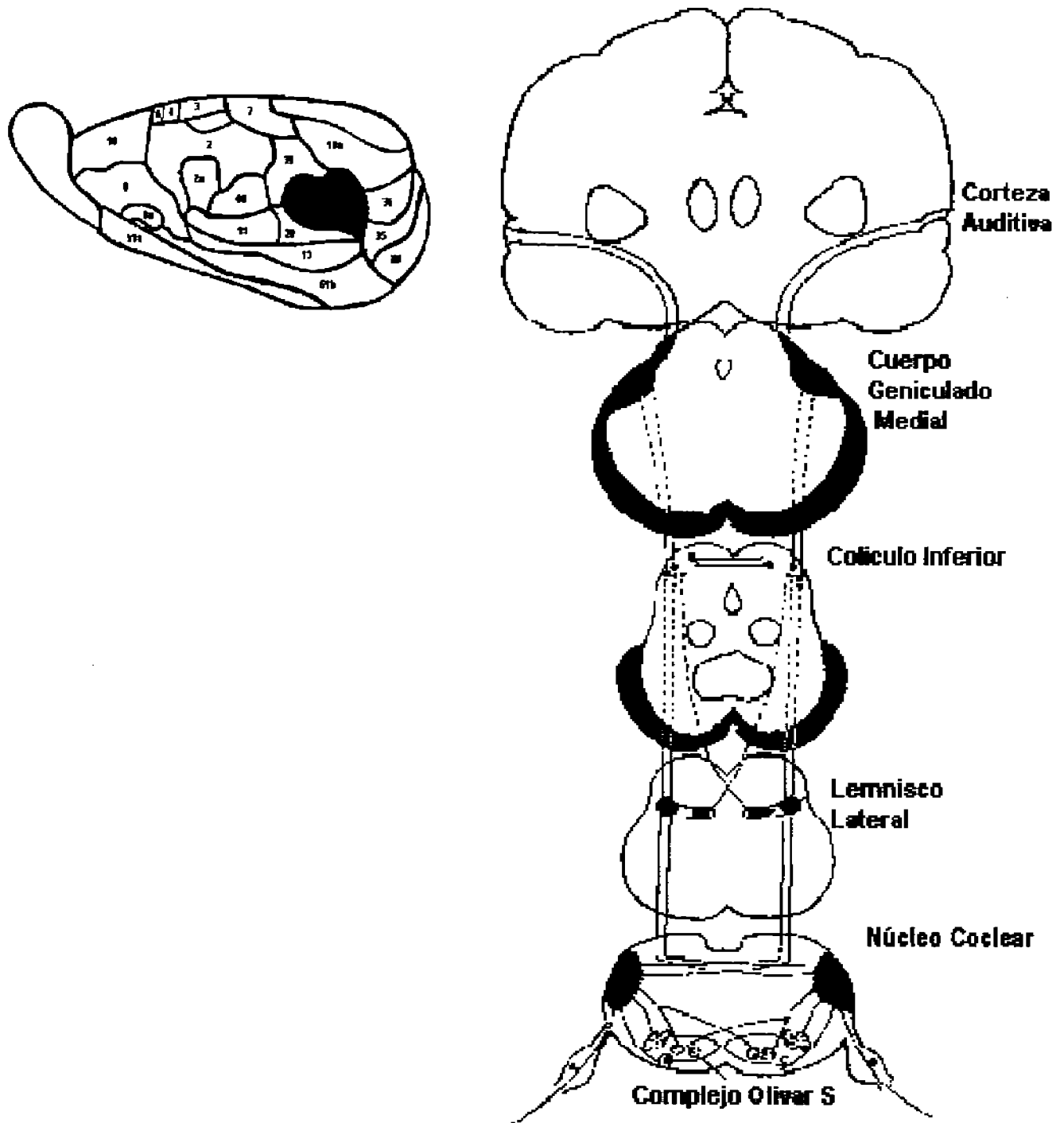


Figura 4. A la izquierda la zona oscura representa el área 41 de Brodman (área auditiva primaria). A la derecha los relevos sinápticos de la vía auditiva.

Los axones del lemnisco lateral ascienden al colículo inferior y posteriormente estos siguen su trayecto hacia el cuerpo geniculado medial del tálamo, terminando las aferentes talámicas en la región temporal de la corteza cerebral donde se produce la percepción conciente del sonido.

Un pequeño número de fibras se proyectan desde el complejo olivar superior en forma bilateral, hacia el núcleo motor del nervio facial del tallo cerebral, con lo que se transmiten impulsos nerviosos que promueven las contracciones reflejas del músculo estapedio, las cuales amortiguan los sonidos intensos imponiendo tensión al estribo.

2.8 Hipoacusia

La hipoacusia se define como la disminución de la percepción auditiva, asociada a un daño orgánico en la vía auditiva. Existen 3 tipos de hipoacusia, clasificadas de acuerdo a la región en la cual se presenta la alteración, la hipoacusia de transmisión, en la cual existe una deficiencia de la transformación de energía en forma de ondas sonoras a ondas hidráulicas en el oído interno, que impide que el sonido llegue a estimular correctamente las células sensoriales de órgano de Corti, debido a lesiones localizadas en el oído externo o medio. La hipoacusia neurosensorial es originada por una inadecuada transformación de las ondas hidráulicas del oído medio en actividad eléctrica (transducción), debido a lesiones en las células ciliadas o en las vías auditivas. Por último hay hipoacusias mixtas que son ocasionadas por ambos mecanismos ocurridos en diferentes niveles de la vía auditiva.

2.9 Señales auditivas y expresión del juego

Con relación a la participación de las señales auditivas en la expresión del juego de la rata, la información con que se cuenta es escasa de tal manera que es de gran interés el análisis de los efectos de la sordera o la hipoacusia sobre el desarrollo del juego

social. En efecto, se conoce que en el caso del ser humano, la ausencia o la reducción en la capacidad auditiva, aísla significativamente al sujeto del mundo exterior, al impedir la comunicación vía del lenguaje y de la exposición a los sonidos y ruidos del medio ambiente. Desde el punto de vista del desarrollo de la sensibilidad auditiva de la rata, se conoce que al momento del parto el órgano de Corti que contiene las células receptoras auditivas, solo tiene desarrolladas las células pilosas internas y que, las células pilosas externas aparecen gradualmente durante los 10 días siguientes (Carlier y Pujol, 1978; Warr y Guinan, 1979). De esta manera el órgano de Corti se activa completamente para fines de la comunicación aérea a partir de los 11 días posparto, cuando los meatos auditivos externos han iniciado su apertura hacia el medio ambiente exterior y la han completado a los 12 días de edad (Loranca y cols., 1999; Alvarado, Regalado, Torrero y Salas, 2004).

La rata de laboratorio desde la etapa perinatal posee una audición dependiente de señales vibratorias conducidas por las estructuras óseas (conducción ósea) que le permite comunicarse con la madre, sus congéneres y el medio circundante (Rubel, 1984). Asimismo, se comunica por señales auditivas dentro de la gama de sonidos audibles por el hombre, que oscilan entre los 16 y los 20 KHz, y por ultrasonido que es inaudible por los seres humanos que oscila entre 20 y 100 KHz. Es poco lo que se conoce acerca del papel de estas señales en el desarrollo de la audición de la rata no solo para el juego, sino para muchos otros procesos neuronales de distinta capacidad plástica que requieren de experiencia sensorial (Elwood y McCauley, 1983).

Cuando se restringe el ingreso de las señales auditivas en la rata, mediante la colocación de tapones de pegamento ahulado dentro de los conductos auditivos externos durante los primeros 30 días de edad, hay reducciones significativas en el número y extensión de las dendritas de neuronas del cuerpo trapezoide medial, con inconsistencias en el desarrollo de los árboles dendríticos de las neuronas del núcleo lateral de la oliva superior (Torrero y cols., 1999). Estos hallazgos muestran que en las condiciones de la hipoacusia resultante de la oclusión bilateral neonatal de los meatos auditivos externos, es posible interferir con la organización anatómica de la vía auditiva

y consecuentemente con la activación de estructuras auditivas suprabulbares. Es factible que bajo estas circunstancias, la expresión del juego social pudiera verse modificada en su desarrollo al restringirse las señales auditivas que están relacionadas con su inicio o su expresión. Con fundamento en este conocimiento, en este estudio se analizó el desarrollo de la conducta de juego de ratas Wistar con hipoacusia con el propósito de caracterizar las posibles alteraciones en su expresión e indagar su contribución para el establecimiento de la conducta social durante la etapa adulta.

2.10 Estimulación sensorial temprana

A mediados del siglo pasado, se descubrió por accidente que la manipulación manual diaria y breve (5 a 10 min.) aplicada a ratas recién nacidas, las hacía más tranquilas, mostraban menor respuesta a estímulos estresantes, crecían más saludables y cuando se les sometía durante la etapa adulta a pruebas de aprendizaje cometían menos errores comparadas con las no manipuladas (Bernstein, 1952; Weininger, 1956; Denenberg y Smith, 1963).

En los últimos 30 años, ha aumentado el conocimiento de que la estimulación sensorial temprana a base de masaje, aplicado diariamente a los animales recién nacidos por espacio de 5 a 10 minutos (días 1 al 15 de edad), así como la exposición posterior de los mismos a un ambiente enriquecido en estímulos sensoriales (días 15 al 30 de edad), promueve el crecimiento de los árboles dendríticos y el número de las espinas sinápticas en las células piramidales grandes de la corteza cerebral. Estos efectos, influyen decisivamente en una mayor capacidad neuronal para la recepción de los impulsos nerviosos que a cada instante utiliza el cerebro en la elaboración de respuestas de gran complejidad, que permiten la adaptación del individuo hacia las demandas del medio ambiente exterior (Altman, 1968; Newton y Levine, 1968; Ruiz-Marcos y Valverde, 1969; Schapiro y Vukovich, 1970; Rosenzweigh y Bennett, 1972; Greenough, Volkmar y Juraska, 1973; Rosenzweigh y Bennett, 1996; Pascual y Figueroa, 1996).

En años recientes se ha establecido que la madre le da a sus recién nacidos estimulación sensorial temprana en exceso a través del lamido frecuente de la piel y la región anogenital, del acarreo recurrente de las crías hacia el nido, así como del contacto y presión de su región torácica y abdominal con el cuerpo de las crías durante la succión láctea de las mismas (Barnett y Burn, 1967). Esta actividad materna representa una gran afluencia de estimulación sensorial que reduce significativamente la respuesta al estrés y la liberación plasmática de la hormona ACTH y de los corticoides suprarrenales en las crías. Acompañando a estos cambios neuroendocrinos, esas crías cuando alcanzan el estado adulto y amamantan a sus recién nacidos expresan el mismo patrón conductual de cuidados intensos de su progenitora con el consecuente beneficio en el crecimiento de su progenie (Gonzalez, Lovic y Fleming, 2001).

De otra serie de evidencias se conoce que la exposición de ratas recién nacidas hasta el primer mes de edad a un ambiente enriquecido en estímulos sensoriales, estimula el desarrollo de las dendritas periféricas y provoca incremento en el grosor de la corteza cerebral, en el número de espinas sinápticas y en el contenido de acetilcolina y acetilcolinesterasa que permiten mejorar la comunicación intercelular (Volkmar y Greenough, 1972; Pamavelas, 1978). Por el contrario, la separación temprana de las crías de la madre y del ambiente del nido por períodos cortos al día y durante varios días, causa daño en la organización de las estructuras cerebrales contrario a los efectos provocados por el manoseo. Es decir, reducción en el tamaño de los árboles dendríticos, así como menor número de ramas y de espinas sinápticas en las neuronas de varias zonas del encéfalo (Salas y Torroero, 1980; Woolsey, 1990; Pascual y Figueroa, 1996). Todo este conjunto de evidencias experimentales, ha sido importante para el establecimiento de las bases morfológicas y funcionales de la estimulación sensorial temprana.

De otros experimentos se ha establecido que los animales desnutridos después del parto y a la vez parcialmente privados de los estímulos maternos, de los provenientes de los hermanos y del ambiente del nido, presentan un incremento en el desarrollo del

juego social (boxeo, lucha y encimamiento) durante la etapa juvenil y del adulto con respecto a los animales normales (Loranca y cols., 1999). Sin embargo, cuando las ratas son desnutridas por un procedimiento en el que los efectos de la privación sensorial se ven atenuados (desnutrición mediante la ligadura de los conductos galactóforos de una de un par de madres lactantes), el juego social se ve significativamente reducido (Salas, Torrero y Pulido, 1984; Regalado, Torrero, Soriano y Salas, 2002). En ambos experimentos se pone de manifiesto la relevancia de la participación de la estimulación sensorial para el desarrollo de la conducta social de juego.

En efecto cuando en la etapa temprana del desarrollo neonatal hay una restricción de los estímulos sensoriales, la expresión del juego social se ve incrementada posiblemente por la mayor propensión de los animales al estrés. La inversa es cierta cuando asociada a la maduración cerebral normal se da un exceso de estimulación sensorial, la cual produce un efecto bien conocido de atenuación de la respuesta al estrés (Francis y Meaney, 1999; Gonzalez y cols., 2001; Loranca y Salas, 2001; Bearne, Cole, Spencer y Rudy, 2002).

De otros estudios llama la atención que los animales recién nacidos que son desnutridos y privados parcialmente de estímulos sensoriales, cuando alcanzan la adultez tienen una notable deficiencia en la atención maternal hacia sus recién nacidos. En efecto construyen mal sus nidos, pasan menos tiempo alimentando a sus crías, las acarrear con gran lentitud hacia el nido cuando son intencionalmente dispersadas y tienen un exceso de aseo corporal (Galler y Propert, 1982; Salas y cols., 1984; Salas y cols., 2002). Por el contrario, cuando la restricción en la estimulación sensorial es menor, entonces las alteraciones antes mencionadas se ven notoriamente atenuadas (Regalado, Torrero y Salas, 1999; Salas y cols., 2002).

2.11 Cambios plásticos en el sistema auditivo

Actualmente se sabe que el sistema auditivo presenta un proceso de plasticidad similar al ocurrido para el sistema visual y el somatosensorial. Se ha llegado a estas conclusiones mediante la experiencia práctica en audiología clínica originalmente con datos experimentales obtenidos en animales de experimentación, utilizando implantes cocleares. La pérdida de receptores auditivos y células ciliadas, resulta en cambios profundos en la estructura y función de la vía auditiva, típicamente demostrado por una reorganización de las proyecciones en los mapas auditivos de la corteza auditiva (Syka, 2002). Estos cambios plásticos, no solo ocurren como consecuencia de lesiones mecánicas de la cóclea o lesiones bioquímicas de las células ciliadas por drogas ototóxicas, sino también como consecuencia de una pérdida de conexiones de células ciliadas por la edad o exposición al ruido, que en la época moderna ha aumentado el promedio de vida de la población y también la exposición al ruido (Syka, 2002). Un común denominador de los cambios plásticos es un deterioro en los procesos de la inhibición neuronal lateral a nivel de los núcleos auditivos subcorticales y en la corteza auditiva (Salas y col., 1995). Además el proceso de aprendizaje podría cambiar dinámicamente por los cambios en la función de las células receptoras y de la célula nerviosa en el sistema auditivo del adulto (Syka, 2002).

Un mejor entendimiento de los cambios plásticos en el sistema auditivo después de la desaferentación sensorial, estimulación sensorial y aprendizaje podría contribuir significativamente al mejoramiento en la rehabilitación del daño o pérdida de la función auditiva.

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los antecedentes presentados muestran que el juego social es una conducta generada por estímulos polisensoriales, la información acerca del papel de los estímulos auditivos sobre el desarrollo del juego es escasa y la restricción temprana en el ingreso de la información auditiva altera la organización estructural de los relevos del tallo cerebral de la vía auditiva y de la propia corteza sensorial auditiva. En el presente trabajo, se analizan las modificaciones inducidas por la hipoacusia en la expresión del juego social de ratas lactantes durante el período neonatal y juvenil. Asimismo, mediante la aplicación inicial de masaje corporal suave y posteriormente por la exposición a un ambiente enriquecido sensorialmente se estudian las posibles alteraciones en la expresión del juego social en la rata Wistar.

4 HIPÓTESIS

- La hipoacusia bilateral en la rata recién nacida disminuirá el desarrollo de la expresión de los componentes de la conducta social de juego.
- La aplicación de estimulación sensorial temprana a base de masaje y de exposición a un ambiente enriquecido en estímulos sensoriales en la rata durante el período posparto, revertirá las posibles alteraciones en la expresión del juego social secundarias a la hipoacusia neonatal.

5 OBJETIVO GENERAL

Conocer la participación del sistema auditivo en el desarrollo de la conducta social de la rata de laboratorio.

6 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar el desarrollo del boxeo, la lucha y el encimamiento como componentes representativos del juego social en la rata hipoacúsica.
- Analizar la interacción entre la hipoacusia y la aplicación de estimulación sensorial temprana en la rata para la expresión de la conducta social de juego.
- A través del estudio de la conducta social de juego, analizar indirectamente la capacidad plástica cerebral.

7 MATERIAL Y MÉTODOS

Los procedimientos, cuidados y manejo de los animales de experimentación incluidos en el protocolo de este estudio, fueron aprobados por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la UNAM. Asimismo, están acordes con las normas internacionales para el manejo y uso de animales de laboratorio de la National Academy of Sciences (NAS), 2003.

7.1 Animales

En el presente estudio se utilizaron ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) provenientes de Indianápolis, USA. Las ratas fueron mantenidas en el Bioterio del Instituto de Neurobiología de la UNAM, a temperatura controlada (23° C), con ciclos de luz/oscuridad de 12/12h (luces encendidas, 08:00h) y agua y alimento (chow de Purina) *ad libitum*. A la edad de 90-100 días las ratas se cruzaron con machos normales de edad similar (4 hembras con 1 macho por caja, 60 X 50 X 20 cm). Las madres gestantes se colocaron individualmente en cajas de maternidad de plástico transparente (50 X 40 X 20 cm), verificándose diariamente (mañana y noche), la presencia de crías y anotándose la fecha del parto. El día del nacimiento se consideró como el día 0 de

edad. A las 24 horas del parto, las camadas se estandarizaron a 8 crías por madre (4 hembras y 4 machos) para permitir una buena nutrición de las crías. Durante este período las ratas permanecieron en el bioterio en las mismas condiciones de crianza antes mencionadas.

7.2 Grupos experimentales

Para llevar a cabo el estudio se manejaron de acuerdo al diseño experimental un mínimo de 6 tratamientos experimentales cada uno de los cuales estuvo constituido por 6 grupos (de 4 sujetos cada uno), siendo 3 grupos de hembras y 3 grupos de machos. De esta manera se obtuvieron un total de 144 sujetos experimentales por grupo. Se tuvo un grupo control (C), un grupo hipoacúsico (H), un grupo control estimulado (CE), un grupo hipoacúsico estimulado (HE), un grupo con hipoacusia simulada control (HSC) y otro grupo con hipoacusia simulada estimulado (HSE) (Figura 5).



Fig. 5. Rata madre con sus crías al día 1 de edad.

7.3 Procedimiento para provocar hipoacusia

Para restringir el ingreso de señales auditivas y provocar sordera de transmisión, a partir del día 10 y hasta el 50 de edad a los sujetos del grupo H se les ocluyó bilateralmente los conductos auditivos externos. Para tal fin, se sujetó a la cría

manualmente depositando en cada orificio exterior del oído externo 1 a 2 gotas de cemento plástico ahulado (Henkel Mexicana, S.A. de C.V.) que sellara por completo los conductos auditivos externos. Diariamente se verificó el estado de oclusión del oído externo, colocándose cemento adicional cuando fue necesario para mantener vigente la hipoacusia. En el caso de los grupos HSC e HSE, se colocó una gota del cemento ahulado mencionado sobre la oreja del sujeto sin ocluir el meato auditivo externo.

Con el propósito de evaluar la presencia de hipoacusia a lo largo de los días del estudio en los grupos H y HE se registró la reacción o reflejo de sobresalto en cada evaluación de la conducta de juego, mediante el uso de un dispositivo compuesto por 2 bloques de madera de 8 x 8 x 3.5 cm. Después de 1-2 min de adaptación del sujeto a la arena cilíndrica, se hizo sonar un ruido brusco y fuerte generado por el chasquido de dichos bloques ubicados a 1 m de distancia de la rata, registrándose el sobresalto normal del sujeto, en el caso de que la oclusión hubiese sido deficiente; dicha respuesta se grabó con ayuda de una video cámara (Sony Handycam 12X Modelo ACV25B).

7.4 Registro del juego social

La conducta social de juego se evaluó por la observación directa de las filmaciones (5 min cada una) con la cámara de video dentro de un cuarto amortiguado al sonido (2.50 x 2.50 x 2.00 mt) colocando simultáneamente 4 ratas del mismo sexo en un área cilíndrica de plástico transparente (39 cm de diámetro x 40 cm de altura x 1.55 mm de grosor) con cama de aserrín limpio de aproximadamente 3 cm de altura. Las pruebas se llevaron a cabo iniciando a las 16:00 h en los días 18, 20, 22, 24, 30, 40, 50 y 60 de edad. Se consideraron 3 componentes a evaluar: El boxeo, la lucha y el encimamiento, su frecuencia de aparición y la duración en segundos de cada componente.

En todos los casos los componentes del juego se definieron de la siguiente manera:

- a) Boxeo.** Cuando 2 ratas permanecieron en posición erecta y moviendo sus miembros anteriores en actitud de golpearse.

b) **Lucha.** Las ratas ruedan en el piso sujetándose mutuamente.

c) **Encimamiento.** Una rata se encima sobre otra y la que permanece sometida forcejea para escapar (Fig. 6)

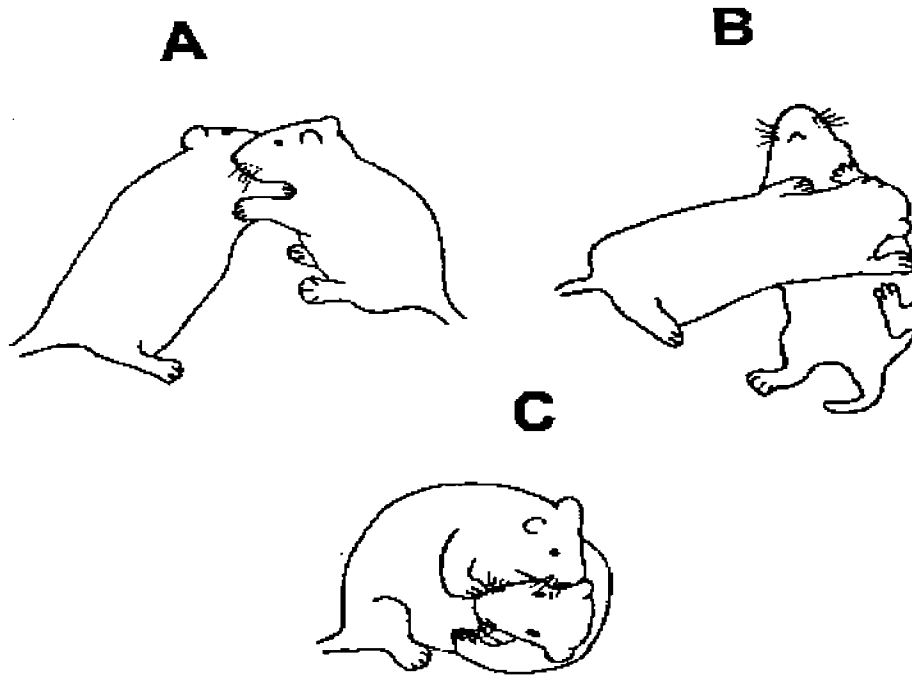


Figura 6. Esquema que ilustra los 3 componentes del juego considerados: A) boxeo, B) lucha y C) encimamiento.

Para determinar la interacción social entre los sujetos durante el juego, se cuantificaron 2 tipos de juego:

En pareja. Cuando este ocurrió entre dos animales

En conjunto. Cuando participaron 3 ó 4 sujetos

Por otra parte, dado que la pubertad en la rata constituye una etapa importante en la expresión del juego social, se consideró el juego como prepuberal al ocurrido de los días 18 al 30 y postpuberal al de los días 40, 50 y 60 postparto.

7.5 Desarrollo físico

El desarrollo físico de los animales, se evaluó a través del registro del peso corporal, obtenido cada 5 días. Asimismo, se determinó la apertura de los párpados entre los días 9 al 16 de edad (Figura 7). El grado de apertura se estimó de acuerdo a una escala de medida ordinal, dando el valor 0 cuando permanecieron cerrados, 1 cuando fue perceptible una apertura del 50% y 2 cuando estuvieron completamente abiertos.



Figura 7. Báscula utilizada para la toma del peso corporal.
(Marca Ainsworth DL-6100).

7.6 Estimulación sensorial

Las maniobras de estimulación sensorial en el caso de los grupos estimulados (CE, HE y HSE) se llevaron a cabo en dos fases, tomando en cuenta el estado anatómico y funcional de maduración que presentaran los distintos canales sensoriales.

Fase 1. Las ratas recibieron estimulación sensorial a base de masaje corporal suave de las crías en los primeros 14 días de vida. Para tal propósito, se colocó a las crías dentro de una caja de plástico pequeña (35 x 25 x 15 cm) con cama de aserrín de 3 cm de altura en el piso, bajo el calor de una lámpara (75W) colocada 60 cm por encima de las crías. La estimulación consistió en frotar suavemente a las crías con las manos enguantadas, aplicando estímulos de tacto, presión, vestibulares y térmicos durante 5 min diarios (10:00 h) (Figura 8). En todos los casos se procuró mantener una temperatura alrededor de las crías de 28-30° C.



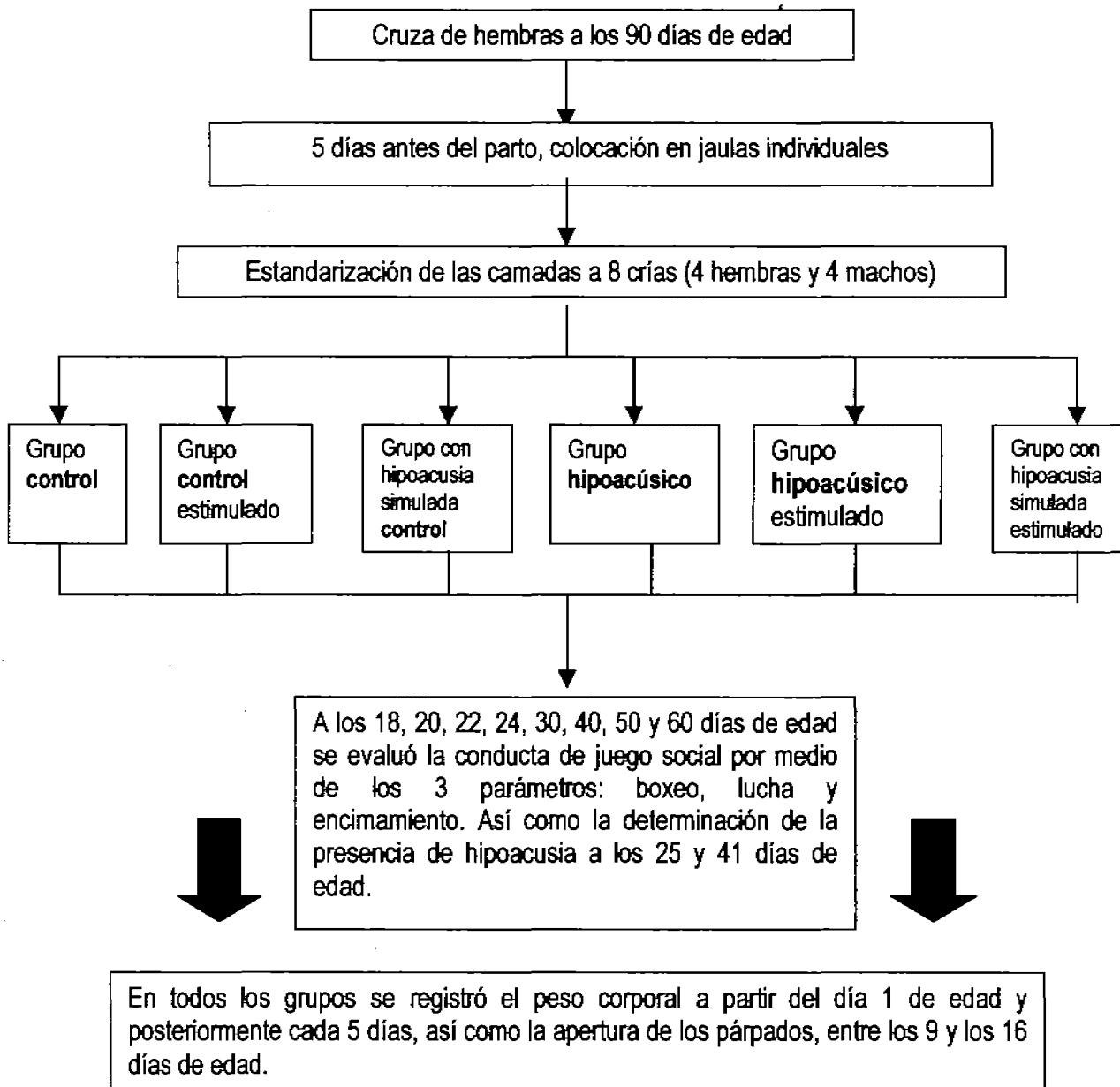
Figura 8. Estimulación sensorial temprana a base de masaje suave

Fase 2. Del día 15 al 30 postnatal las crías recibieron estimulación al ser expuestas a un ambiente sensorial enriquecido durante 30 minutos. Fueron colocadas en una caja de 40 x 50 x 20 cm, de plástico transparente con cama de aserrín en el piso, con seis juguetes de plástico y de madera, los cuales se cambiaron diariamente en forma aleatoria. De manera complementaria durante la estimulación se sintonizó una estación de radio, con el fin de incidir acústicamente por vía ósea o aérea en todos los grupos y seguir con el procedimiento original de estimulación. En todos los casos la estimulación sensorial temprana se aplicó entre las 10:00 y las 12:00 h, dentro de una cámara amortiguada al sonido (2.50 x 2.50 x 2.0 m) con temperatura mantenida a 27°C mediante una lámpara colocada a 60 cm de la jaula (Figura 9).



Figura 9. Ambiente sensorial enriquecido en estímulos

7.7 Diagrama Metodológico



7.8 Análisis Estadístico

Para analizar las diferencias estadísticas de los valores obtenidos para el desarrollo físico y de los parámetros conductuales evaluados, los datos fueron procesados con el programa Systat versión 7.0. Las comparaciones se realizaron de la siguiente manera: El peso corporal se comparó con un ANOVA de 3 factores: 3 (condiciones experimentales) X 2 (condiciones de estimulación) X 8 (edades). La apertura de los párpados en los grupos experimentales se evaluó con la prueba U de Mann Withney. Para determinar el impacto de la hipoacusia en el desarrollo del juego social total, se sumaron los 3 parámetros del juego (lucha, encimamiento y boxeo) en los diferentes grupos experimentales y edades de los sujetos del estudio, utilizando para ello un MANOVA, 2 (sexos) X 3 (condiciones experimentales) X 2 (condiciones de estimulación) X 2 (tipos de juego) X 8 (edades). De la misma forma se aplicó un MANOVA para el análisis de cada uno de los parámetros del juego (boxeo, lucha y encimamiento). En ambos casos, se aplicaron pruebas *post hoc* en cada uno de los días del estudio para analizar las diferencias entre los grupos experimentales (Bonferroni). El nivel de significancia mínimo utilizado en el estudio fue del $p \leq 0.05$.

8 RESULTADOS

En términos generales, los hallazgos obtenidos en el presente estudio, indican que la privación auditiva en la rata (hipoacusia), así como la estimulación sensorial temprana produjeron alteraciones tanto en el desarrollo físico como en la expresión de la conducta social de juego. A continuación se presentan las alteraciones más significativas asociadas a estas maniobras experimentales.

8.1 EFECTOS SOBRE EL DESARROLLO FÍSICO

8.1.1 Efectos sobre el peso corporal

El peso corporal en todos los grupos experimentales en ambos sexos mostró un incremento gradual con la edad, con valores significativamente menores ($p \leq 0.05$), en el grupo hipoacúsico sin y con estimulación comparados con sus otros dos testigos en algunas edades (Figura 10).

El análisis estadístico de los valores obtenidos para el peso corporal de los sujetos mostró que éste fue modificado significativamente por el factor sexo $F(1,132)=348.16$, $p < 0.0001$, por la estimulación sensorial temprana $F(1,132)= 7.35$, $p < 0.007$, y también por la condición experimental $F(2,132)=40.90$, $p < 0.0001$. Asimismo, hubo interacción significativa entre el factor estimulación sensorial x la condición experimental $F(14,924)=5.47$, $p < 0.0001$.

a) Machos

Para fines de claridad en la descripción de los efectos en cada uno de los sexos sin y con estimulación sensorial temprana, se hizo la comparación de efectos a lo largo de los días del estudio, seguido de las comparaciones *post hoc* en cada día del estudio. El ANOVA realizado a los machos no estimulados mostró que el peso de los animales con

hipoacusia se redujo significativamente con respecto al control $F(2,33)=8.42$, $p<0.001$, también se obtuvieron diferencias significativas relacionadas con la edad $F(7,331)=4072.82$, $p<0.0001$, con interacción presente entre ambos factores $F(14,231)=2.44$, $p<0.003$ (Figura 10).

El análisis *post hoc* en animales no estimulados reveló diferencias entre los grupos a partir de los 10 días de edad, siendo el grupo hipoacúsico quien presenta un menor peso corporal ($p\leq 0.05$) con respecto al grupo control simulado (sham) en los días 10 al 50 postparto ($p\leq 0.05$) y solo en el día 50 ($p\leq 0.05$) comparado con el grupo control (Figura 10).

En el caso de los animales macho que recibieron estimulación sensorial temprana, el ANOVA realizado mostró diferencias en el factor condición experimental $F(2,33)=5.524$, $p<0.009$, así como en el factor edad $F(7,231)=4353.79$, $p<0.0001$, y la interacción entre ambos factores también resultó ser significativa $F(14,231)=4.55$, $p<0.0001$.

El análisis *post hoc* en animales estimulados reveló diferencias significativas del peso corporal entre los grupos a los 10, 30 y 50 días postparto, encontrándose disminución en el grupo hipoacúsico, comparado con el sham ($p\leq 0.05$) y con respecto al grupo control en los días 10 y 30 postnatales (Figura 10).

b) Hembras

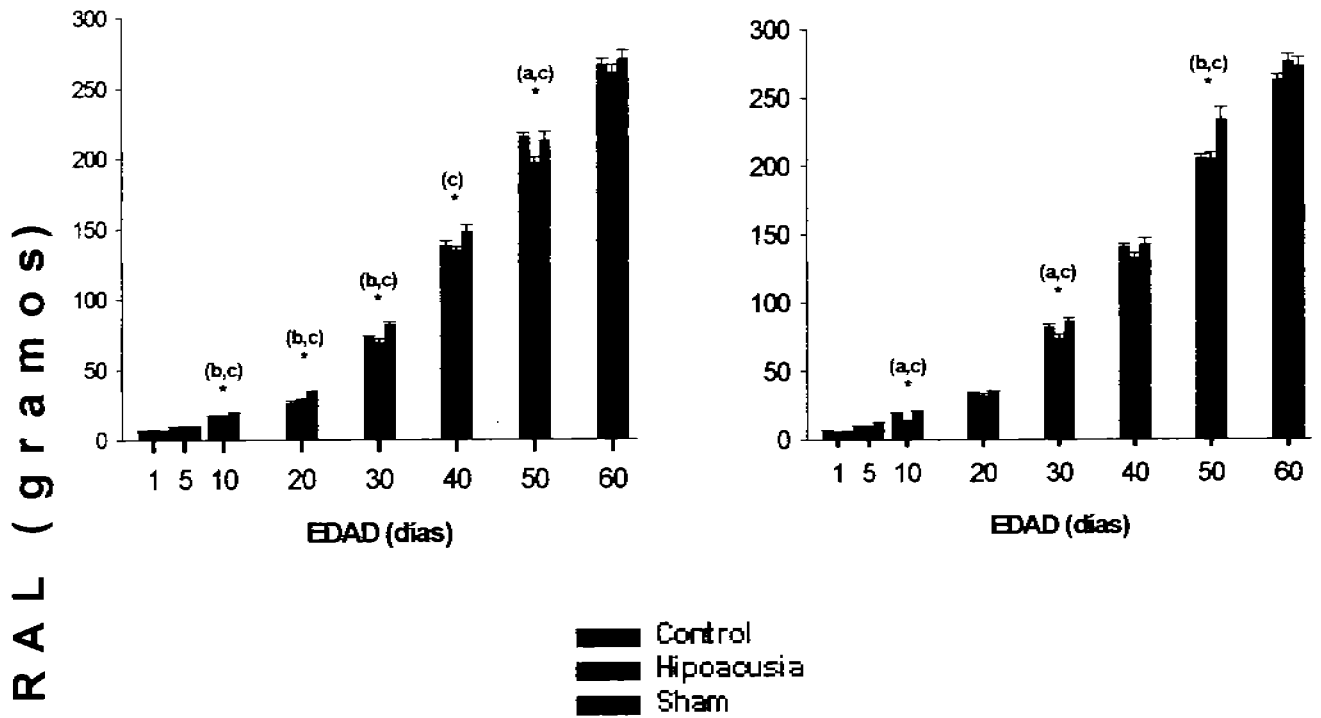
En el caso de las hembras que no recibieron estimulación sensorial temprana, las comparaciones estadísticas del peso corporal mostraron diferencias en el factor condición experimental, ya que el grupo hipoacúsico presentó un peso menor que el grupo control y sham $F(2,33)=21.79$, $p<0.0001$, a lo largo de la edad también se observaron diferencias significativas entre los grupos $F(7,231)=5195$, $p<0.0001$ y la interacción entre ambos factores también presentó diferencias significativas $F(14,231)=4.49$, $p<0.0001$ (Figura 10).

El análisis *post hoc* en hembras no estimuladas reveló diferencias entre los grupos a partir de los 10 días de edad, siendo el grupo hipoacúsico quien presenta un menor peso corporal ($p \leq 0.05$) con respecto al grupo sham en los días 10 al 50 postparto ($p \leq 0.05$) y en los días 30 a 50 ($p \leq 0.05$) comparado con el grupo control (Figura 10).

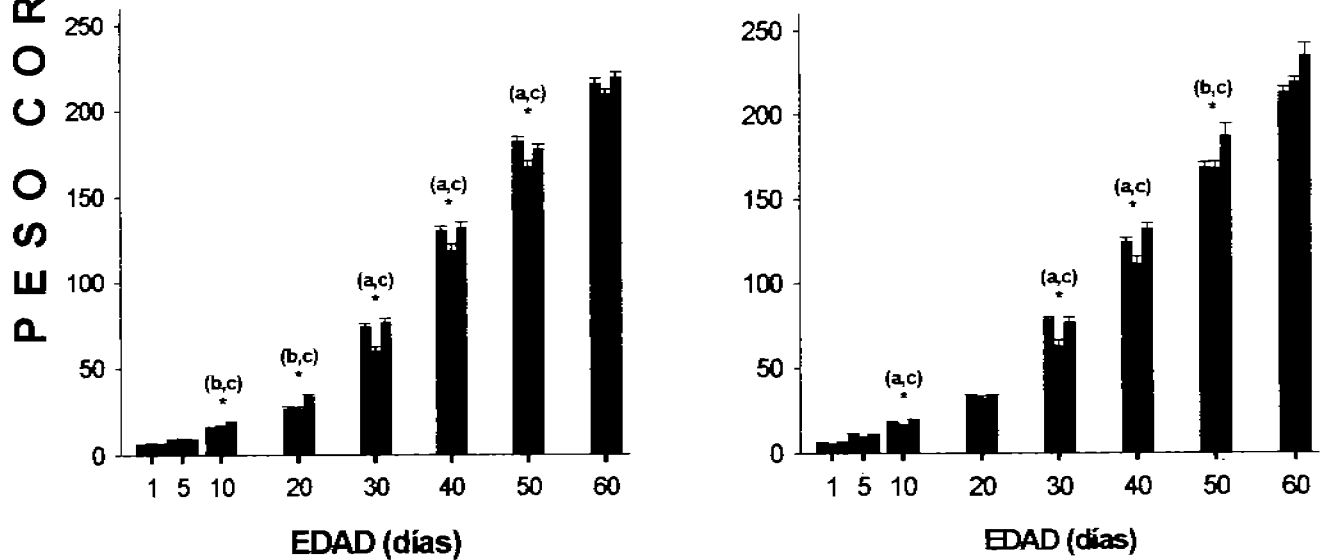
El análisis estadístico muestra que los grupos de hembras estimuladas presentan diferencias significativas en cuanto a la condición experimental $F(2,33)=13.45$, $p < 0.0001$, a la edad $F(7,231)=2716$, $p < 0.0001$ y a la interacción entre ambos factores $F(14,231)=4.81$, $p < 0.0001$.

En el caso de las hembras que recibieron estimulación sensorial temprana, mediante el análisis *post hoc* pudo apreciarse que el peso corporal del grupo hipoacúsico fue significativamente menor ($p \leq 0.05$) a partir de los 10 días de edad, comparado con el grupo control y sham, sin embargo a los 10, 30 y 50 días postparto se presentó una diferencia significativa con el grupo sham y a los 10, 30 y 40 de edad con el grupo control ($p \leq 0.05$) (Figura 10).

MACHOS



HEMBRAS



NO ESTIMULADOS

ESTIMULADOS

Figura 10. Peso corporal (promedio \pm EEM) a partir del día 1 hasta el día 60 de edad, a=diferencia presente entre el grupo control e hipoacusia; b=diferencia entre grupo hipoacusia y sham; c=diferencia entre el grupo control y sham * = $p < 0.05$.

8.1.2 Efectos sobre la apertura de los párpados

Para evaluar este parámetro del desarrollo físico se utilizó una escala de unidades relativas considerándose el valor "0" cuando los párpados se encontraron cerrados, "1" al mostrar un cincuenta por ciento de apertura y "2" al estar completamente abiertos. Debido a que el resultado del análisis de los datos no mostró diferencias entre sexos en la apertura de este canal, se realizó un análisis que incluyó a ambos grupos (hembras y machos), en donde los animales del grupo hipoacúsico mostraron una apertura temprana de estos canales sensoriales que finalizó a los 14 días de edad, a diferencia del grupo control que mostró una apertura total hasta un día después tanto en hembras como en machos ($p < 0.05$). (Figura 11).

Así mismo, la estimulación sensorial temprana también influyó en la apertura precoz de los párpados ($p < 0.05$), obteniendo valores semejantes al grupo con hipoacusia.

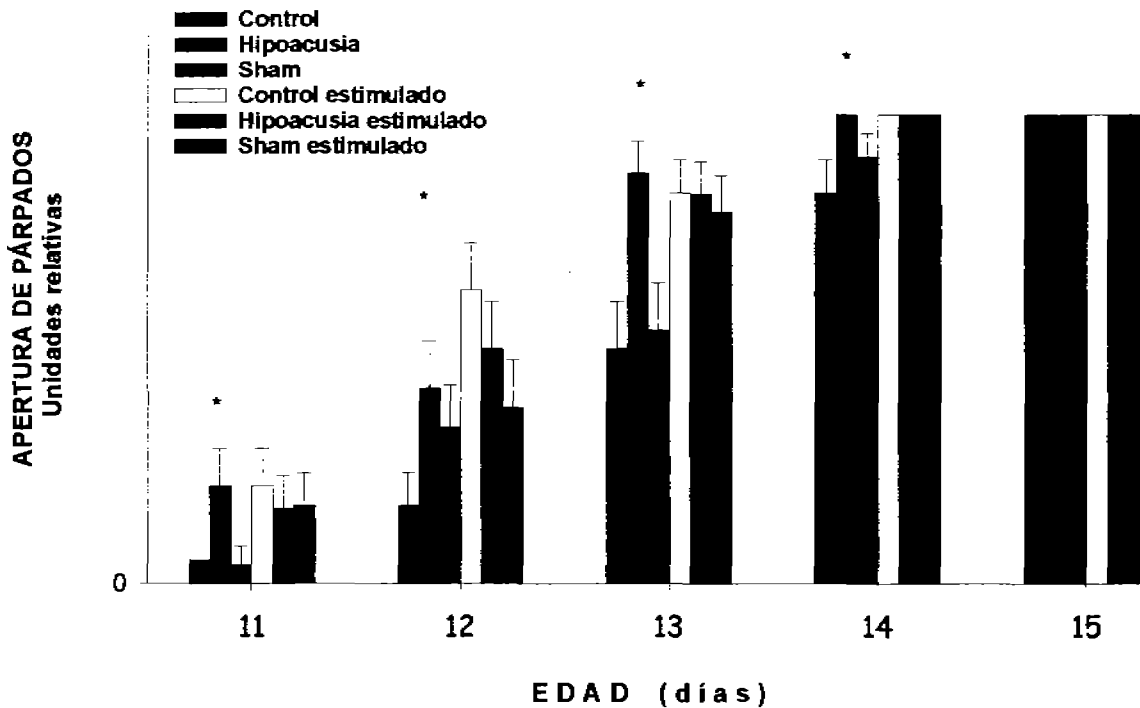


Figura 11. Apertura de los párpados evaluado con unidades relativas en machos y hembras a través de la edad, $* = p < 0.05$.

8.2 EFECTOS SOBRE EL DESARROLLO DE LA CONDUCTA DE JUEGO

8.2.1 Juego total

Las comparaciones estadísticas, obtenidas mediante el análisis de la conducta social de juego que incluyen a los 3 parámetros cuantificados (lucha, encimamiento y boxeo) mostraron efectos significativos en el factor condición experimental $F(2,24)=6.169$, $p<0.007$, así como para el tipo de juego $F(1,24)=329.351$, $p<0.0001$ y para la edad $F(7,168)=148$, $p<0.0001$, no encontrándose efectos significativos para los factores sexo y estimulación sensorial. En cuanto a las interacciones entre los factores, hubo efectos significativos entre la estimulación por edad $F(7,168)=7.92$, $p<0.0001$; condición por tipo de juego $F(2,24)=39.73$, $p<0.0001$; condición por edad $F(14,168)=5.07$, $p<0.0001$; tipo de juego por edad $F(7,168)=25.28$, $p<0.0001$; sexo por condición por edad $F(14,168)=3.67$, $p<0.0001$; estimulación por condición por edad $F(14,168)=4.51$, $p<0.0001$; condición por tipo de juego por edad $F(14,168)=4.75$, $p<0.0001$ y estimulación por condición por tipo de juego por edad $F(14,168)=2.032$, $p<0.018$.

Para mayor claridad de los efectos producidos por la ausencia o por la estimulación sensorial temprana en las diferentes condiciones experimentales, estas se analizaron y se presentan por separado.

a) Grupos no estimulados

Se encontraron diferencias significativas relacionadas con la condición experimental $F(1,12)=5.24$, $p\leq 0.023$; con el tipo de juego $F(1,12)=277.18$, $p\leq 0.0001$, con la edad $F(7,84)=91.65$, $p\leq 0.0001$, no encontrándose efectos relacionados al sexo. En cuanto a las interacciones, hubo diferencias significativas entre condición experimental por tipo de juego $F(2,12)=19.07$; $p\leq 0.0001$; edad por condición experimental $F(14,84)=7.74$, $p\leq 0.0001$; edad por sexo por condición $F(14,84)=3.16$, $p\leq 0.001$; tipo de juego por edad $F(7,84)=14.33$, $p\leq 0.0001$ y tipo de juego por edad por condición experimental $F(14,84)=3.35$, $p\leq 0.0001$.

El análisis *post hoc* para los grupos no estimulados, mostró que la conducta del juego social en los diferentes grupos experimentales tuvo un incremento gradual a partir de los 18 días de edad, alcanzando un pico máximo a los 30 días, siguiendo la forma de una U invertida. Sin embargo, los resultados obtenidos de dichas pruebas *post hoc*, mostraron que el grupo hipoacúsico presenta mayor frecuencia de juego que el grupo control en los días 24, 30, 50 y 60 de edad, mientras que las diferencias con el grupo simulado (sham) se observan a los 30, 50 y 60 días de edad (Figura 12, A). El sexo por su parte no tuvo efectos significativos en la frecuencia de juego total de los sujetos, mientras que el tipo de juego si difirió significativamente, viéndose aumentado el juego en pareja con respecto al de conjunto, a los 20 días de edad, así como desde los 24 hasta los 60 días post parto (Figura 12, E).

b) Grupos estimulados

El resultado del análisis que incluye la condición experimental, el sexo y el tipo de juego mostró diferencias significativas solo en el tipo de juego $F(1,12)=105.32$, $p\leq 0.0001$ y en la edad $F(7,84)=63.18$, $p\leq 0.0001$. En cuanto a las interacciones, las diferencias significativas se observaron entre los factores tipo de juego por edad $F(7,84)=11.57$, $p\leq 0.0001$, condición experimental por edad por sexo $F(14,84)=2.012$, $p\leq 0.026$ y condición experimental por tipo de juego por edad $F(14,84)=3.42$, $p\leq 0.0001$.

Para el caso de los grupos experimentales que recibieron estimulación sensorial temprana, las pruebas *post hoc* muestran solo una diferencia significativa a los 40 días de edad, siendo el grupo hipoacúsico quien tuvo la mayor frecuencia con respecto a los grupos control y sham (Figura 12, B). En cuanto al factor sexo, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de juego obtenidas entre machos y hembras, pero si las hubo con referencia al tipo de juego, donde se presenta mayor frecuencia del juego en pareja que en conjunto. Tales diferencias se presentan a partir del día 24 de edad, manteniéndose a lo largo de las diferentes edades consideradas en el presente estudio (Figura 12, F).

Para fines de claridad en el análisis de los datos las comparaciones estadísticas para cada uno de los componentes del juego (lucha, encimamiento y boxeo), se presentan de manera independiente.

8.2.2 Lucha

En este parámetro del juego se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de juego $F(1,24)=63.88$, $p<0.0001$; edad $F(7,168)=85.22$, $p<0.0001$ y estimulación sensorial $F(1,24)=12.15$, $p\leq 0.002$, no mostrando efectos significativos para los factores sexo y condición experimental. En cuanto a las interacciones, hubo efectos significativos entre la condición experimental por tipo de juego $F(2,24)=27.74$, $p\leq 0.0001$; condición experimental por edad $F(14,168)=4.92$, $p\leq 0.0001$; condición experimental x estimulación sensorial $F(2,24)=10.02$, $p\leq 0.001$; tipo de juego por edad $F(7,168)=8.22$, $p\leq 0.0001$; tipo de juego por estimulación sensorial $F(1,24)=7.35$, $p\leq 0.012$; edad por estimulación sensorial $F(7,168)=16.07$, $p\leq 0.0001$; condición experimental por tipo de juego por edad $F(14,168)=3.08$, $p\leq 0.0001$; condición experimental por edad por sexo $F(14,168)=2.78$, $p\leq 0.001$; condición experimental por edad por estimulación sensorial $F(14,168)=5.12$, $p\leq 0.0001$; tipo de juego por edad por estimulación $F(7,168)=2.25$, $p\leq 0.032$ y condición experimental por edad por sexo por estimulación $F(14,168)=1.90$, $p\leq 0.02$.

Para una mayor claridad de los efectos producidos por la estimulación sensorial temprana en las diferentes condiciones experimentales se realizó un análisis independiente en cada uno de los casos.

JUEGO TOTAL

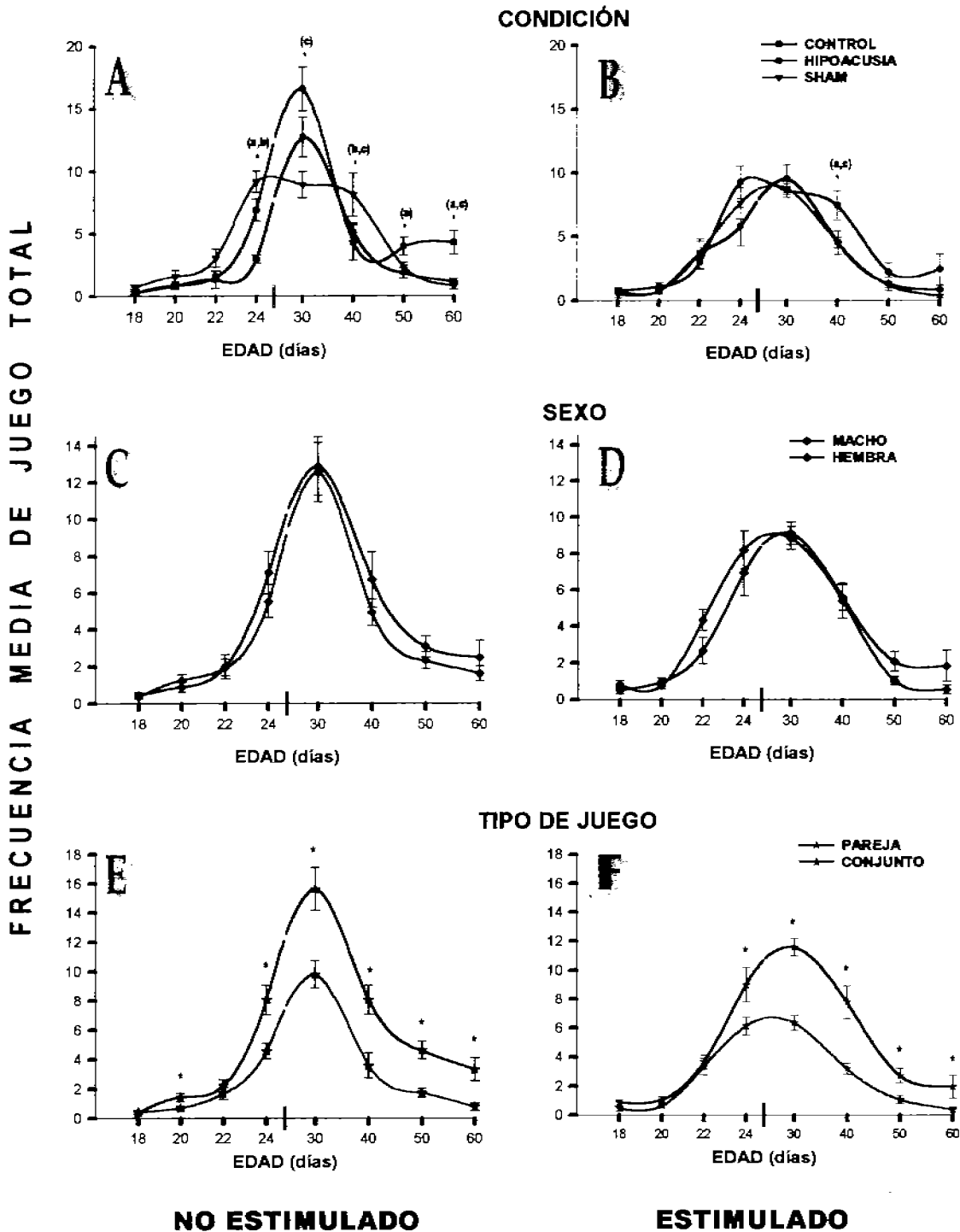


Figura 12. Frecuencia media de juego total mostrada a través de la edad. En A y B se muestran las comparaciones de acuerdo a la condición experimental de los grupos: control e hipoacusia (a); control y sham (b); hipoacusia y sham (c). En C y D se presentan las diferencias en la conducta de juego en hembras y machos y en E y F se muestran las diferencias en la frecuencia del juego en pareja y en conjunto. A, C y E representan a los animales que no recibieron estimulación sensorial temprana, mientras que B, D y F a los que la recibieron.

a) Grupo no estimulado

Las diferencias significativas observadas estuvieron relacionadas con la condición experimental $F(1,13)=9.82$, $p\leq 0.003$; con el tipo de juego $F(1,13)=59.14$, $p\leq 0.0001$ y con la edad $F(7,91)=59.59$, $p\leq 0.0001$. En cuanto a las interacciones, hubo diferencias significativas en condición experimental por tipo de juego $F(2,13)=15.16$, $p\leq 0.0001$; la condición experimental por edad $F(14,91)=7.58$, $p\leq 0.0001$; condición experimental por edad por sexo $F(14,91)=4.07$, $p\leq 0.001$; tipo de juego por edad $F(7,91)=8.69$, $p\leq 0.0001$ y condición experimental por tipo de juego por edad $F(14,91)=2.71$, $p\leq 0.002$.

El análisis *post hoc* para estos grupos que no recibieron estimulación, mostró que la lucha en los diferentes grupos experimentales tuvo un incremento gradual en su frecuencia a partir de los 18 días de edad, presentándose un aumento significativo por parte del grupo con hipoacusia con respecto al control a los 24 y 30 días de edad, en tanto que el grupo sham también presentó menores frecuencias que el grupo hipoacúsico a los 30 y 60 días de edad (Figura 13, A). Como en los casos anteriores, el sexo no determinó diferencias significativas en la frecuencia de la lucha (Figura 13, C). Por otro lado, pudo observarse una frecuencia significativamente mayor de lucha en parejas que de conjunto en los días 24, 30 y 60 de edad (Figura 13, E).

b) Grupo estimulado

Los resultados obtenidos del análisis estadístico mostraron diferencias significativas en el tipo de juego $F(1,12)=12.9$, $p\leq 0.004$ y en la edad $F(7,84)=35.1$, $p\leq 0.0001$, no encontrándose diferencias importantes para la condición experimental y el sexo. En cuanto a las interacciones, las diferencias significativas se observaron entre los factores condición experimental por tipo de juego $F(2,12)=13.66$, $p\leq 0.0001$, y condición experimental por tipo de juego por edad $F(14,84)=2.52$, $p\leq 0.005$.

En este caso, las pruebas *post hoc* no demostraron diferencias significativas entre los grupos experimentales, sin embargo, puede observarse una disminución significativa en

la frecuencia de lucha del grupo hipoacúsico que recibió estimulación sensorial con respecto a su testigo que no la recibió (Figura 13, B). En este caso no hubo diferencias en cuanto al sexo, sin embargo también es muy claro el efecto que produce la estimulación en la disminución de la frecuencia de lucha en los animales estimulados de ambos sexos, con respecto a los no estimulados. Con referencia al tipo de juego, las pruebas *post hoc* muestran una mayor frecuencia del juego en pareja que en conjunto, y las diferencias significativas se presentan a los días 24 y 30 de edad (Figura 13). Asimismo, es muy clara la disminución de la frecuencia de lucha, producida por la estimulación sensorial especialmente en el juego en pareja (Figura 13, F).

8.2.3 Encimamiento

El análisis de los datos del encimamiento mostró efectos significativos de la condición experimental $F(2,24)=6.82$, $p\leq 0.004$; el tipo de juego $F(1,24)=111.61$, $p\leq 0.0001$ y la edad $F(7,168)=115.28$, $p\leq 0.0001$, no mostrando efectos significativos para el factor sexo. En cuanto a las interacciones establecidas, hubo efectos significativos en cuanto a la condición experimental por tipo de juego $F(2,24)=11.69$, $p\leq 0.0001$; condición experimental por edad $F(14,168)=2.41$, $p\leq 0.004$; tipo de juego por edad $F(7,168)=17.12$, $p\leq 0.0001$; edad por estimulación $F(7,168)=6.08$, $p\leq 0.0001$; condición experimental por tipo de juego por estimulación sensorial $F(2,24)=4.83$, $p\leq 0.017$; condición experimental por edad por estimulación $F(14,168)=3.32$, $p\leq 0.0001$; condición experimental por tipo de juego por edad $F(14,168)=1.81$, $p\leq 0.040$.

a) Grupo no estimulado

Las diferencias significativas observadas entre los grupos experimentales estuvieron relacionadas con la condición experimental $F(1,12)=12.67$, $p\leq 0.001$; tipo de juego $F(1,12)=63.08$, $p\leq 0.0001$ y edad $F(7,84)=60.99$, $p\leq 0.0001$. En cuanto a las interacciones, hubo diferencias significativas en la condición experimental por el tipo de juego $F(2,12)=3.83$, $p\leq 0.052$; condición experimental por edad $F(14,84)=4.39$,

$p \leq 0.0001$; condición experimental por edad por sexo $F(14,84)=1.9$, $p \leq 0.037$ y tipo de juego por edad $F(7,84)=9.303$, $p \leq 0.0001$.

El análisis *post hoc* para los grupos no estimulados, mostró que el encimamiento presentó, como en todos los casos registrados en este estudio, un curso ascendente. Sin embargo, los resultados obtenidos mostraron que el grupo hipoacúsico mostró mayores frecuencias de encimamiento con respecto al grupo control a los 24, 30, 50 y 60 días de edad, por su parte las frecuencias alcanzadas por el grupo simulado también estuvieron por encima de ambos grupos en los días 24 y 40; en el día 30 y 60 el grupo con hipoacusia aumentó significativamente su frecuencia quedando por encima del simulado, considerando que es justo a los 30 días cuando se presenta el pico máximo del juego (Figura 14, A). La diferencia en el sexo no tuvo efectos significativos en la frecuencia del encimamiento (Figura 14, C). Por su parte, el encimamiento en parejas se presentó con una frecuencia significativamente mayor que en conjunto a partir de los 24 y hasta los 60 días de edad (Figura 14, E).

b) Grupo estimulado

El resultado del análisis mostró diferencias significativas en el tipo de juego $F(1,12)=49.26$, $p \leq 0.0001$, y edad $F(7,84)=60.42$, $p \leq 0.0001$. En cuanto a las interacciones, éstas se observaron entre los factores: condición experimental x tipo de juego $F(2,12)=12.37$, $p \leq 0.001$ y tipo de juego x edad $F(7,84)=8.82$, $p \leq 0.0001$.

Las pruebas *post hoc* mostraron que los animales con hipoacusia estimulados presentaron un aumento significativo en la frecuencia de encimamiento a los 40, 50 y 60 días de edad, con respecto al grupo control y a los 40 y 60 con respecto al sham (Figura 14, B). El factor sexo no influyó significativamente en la frecuencia de este parámetro. Con referencia al tipo de juego, las pruebas muestran una mayor frecuencia de encimamiento en pareja que en conjunto a partir de los 24 días de edad y hasta los 60 (Figura 14, F).

LUCHA

CONDICIÓN EXPERIMENTAL

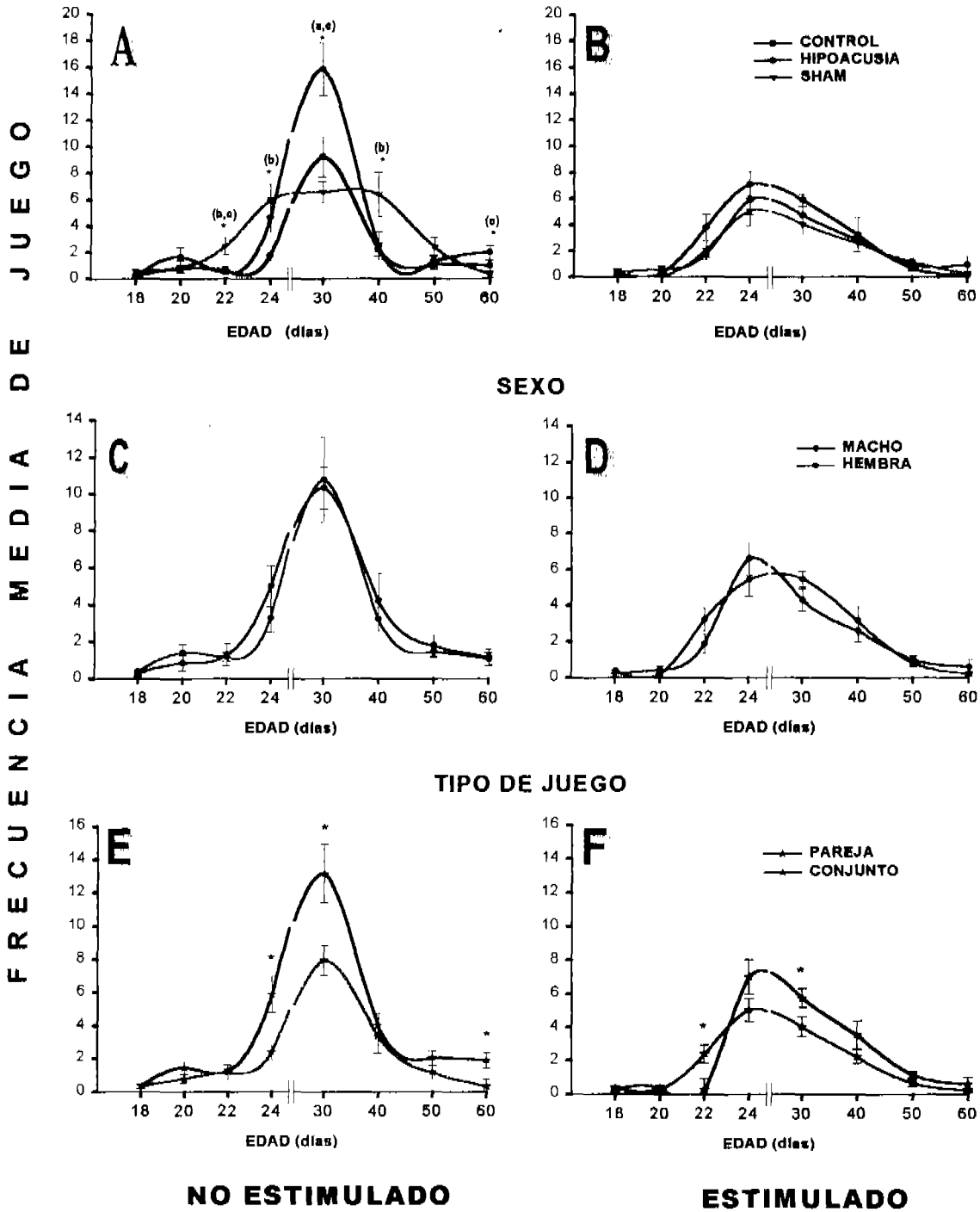


Figura 13. Frecuencia media de juego mostrada a través de la edad. En A y B se muestran las comparaciones de acuerdo a la condición experimental de los grupos: control e hipoacusia (a); control y sham (b); hipoacusia y sham (c). En C y D se presentan las diferencias en la conducta de juego en hembras y machos y en E y F se muestran las diferencias en la frecuencia del juego en pareja y conjunto. En todos los casos se presenta a la derecha los resultados mostrados por animales que recibieron estimulación (B, D y F).

ENCIMAMIENTO

CONDICIÓN EXPERIMENTAL

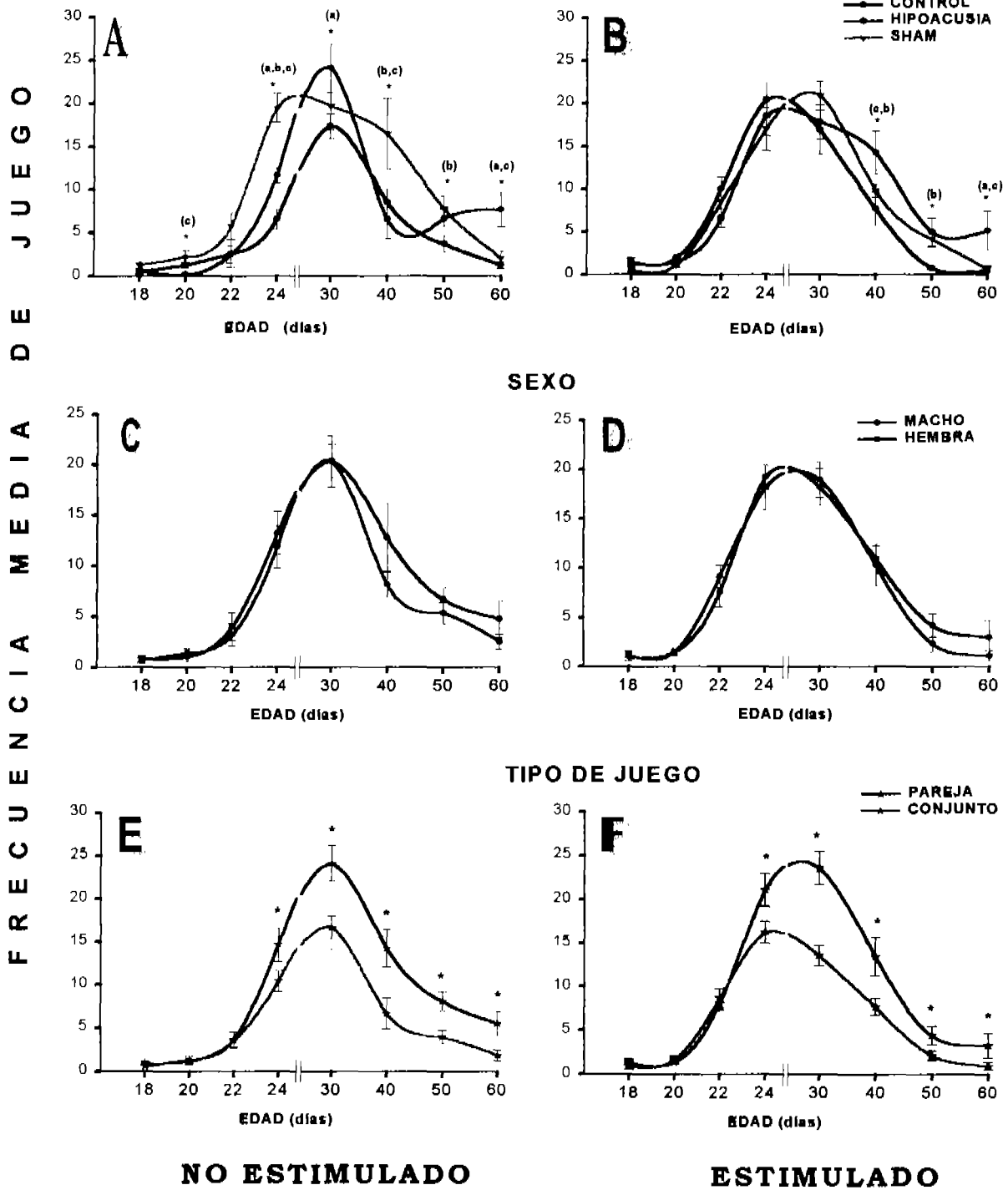


Figura 14. Frecuencia media de juego mostrada a través de la edad. En A y B se muestran las comparaciones de acuerdo a la condición experimental de los grupos: control e hipoacusia (a); control y sham (b); hipoacusia y sham (c). En C y D se presentan las diferencias en la conducta de juego en hembras y machos y en E y F se muestran las diferencias en la frecuencia del juego en pareja y conjunto. A, C y E representan a los animales que no recibieron estimulación sensorial temprana, mientras que B, D y F a los que la recibieron.

8.2.4 Boxeo

Este parámetro del juego fue modificado significativamente por la condición experimental, $F(2,24)=19.76$, $p \leq 0.0001$; así como el tipo de juego $F(1,24)=212.07$, $p < 0.0001$; la edad $F(7,168)=28.46$, $p < 0.0001$ y la estimulación sensorial $F(1,24)=20.82$, $p \leq 0.0001$, no mostrando efectos significativos para el factor sexo. En cuanto a las interacciones establecidas, hubo efectos significativos en cuanto a condición experimental por tipo de juego $F(2,24)=25.65$, $p \leq 0.0001$; condición experimental por edad $F(14,168)=7.32$, $p \leq 0.0001$; condición experimental por estimulación sensorial $F(2,24)=4.82$, $p \leq 0.017$; tipo de juego por edad $F(7,168)=14.22$, $p \leq 0.0001$; tipo de juego por estimulación $F(1,24)=3.93$, $p \leq 0.059$; edad por estimulación sensorial $F(7,168)=10.64$, $p \leq 0.0001$; condición experimental por tipo de juego por edad $F(14,168)=5.29$, $p \leq 0.0001$; condición experimental por edad por sexo $F(14,168)=2.12$, $p \leq 0.013$; condición experimental por edad por estimulación sensorial $F(14,168)=5.85$, $p \leq 0.0001$; condición experimental por edad por estimulación $F(14,168)=3.12$, $p \leq 0.0001$; tipo de juego por edad por sexo $F(7,168)=2.35$, $p \leq 0.026$, condición experimental por edad por sexo por estimulación sensorial $F(14,168)=2$, $p \leq 0.020$.

a) Grupo no estimulado

Las comparaciones de los puntajes obtenidos entre los grupos mostraron diferencias significativas relacionadas con la condición experimental $F(2,12)=14.02$, $p \leq 0.001$; con el tipo de juego $F(1,12)=206.86$, $p \leq 0.0001$ y con la edad $F(7,84)=20.63$, $p \leq 0.0001$. En cuanto a las interacciones, hubo diferencias significativas entre la condición experimental por tipo de juego $F(2,12)=15.16$, $p \leq 0.0001$; condición experimental por edad $F(14,91)=7.58$, $p \leq 0.0001$; condición experimental por edad por sexo $F(14,91)=4.07$, $p \leq 0.001$; tipo de juego por edad $F(7,91)=20.56$, $p \leq 0.0001$; condición experimental por edad $F(14,84)=6.81$, $p \leq 0.0001$; condición experimental por tipo de juego por edad $F(14,84)=3.62$, $p \leq 0.0001$ y condición experimental por edad por sexo $F(14,84)=2.01$, $p \leq 0.026$.

El análisis *post hoc* para este caso mostró que el boxeo en el grupo con hipoacusia tuvo una mayor frecuencia con respecto a los demás grupos a la edad de 24, 50 y 60 días; el grupo sham tuvo las frecuencias menores a partir de los 30 días de edad (Figura 15, A). El sexo no influyó en la frecuencia del boxeo presentada por los animales no estimulados (Figura 15, C). En este caso el boxeo en parejas fue preferido por los animales, respecto al de conjunto, observándose diferencias a partir del día 20 y hasta el final del estudio (Figura 15, E).

b) Grupo estimulado

El resultado de la comparación estadística de los puntajes del boxeo mostró diferencias significativas en la condición experimental $F(2,13)=8.13$, $p\leq 0.005$; el tipo de juego $F(1,13)=61.63$, $p\leq 0.0001$ y en la edad $F(7,91)=18.62$, $p\leq 0.0001$. En cuanto a las interacciones, las diferencias significativas se observaron entre los factores condición experimental por tipo de juego $F(2,13)=9.9$, $p\leq 0.002$, condición experimental por edad $F(14,91)=5$, $p\leq 0.0001$; edad por sexo $F(7,91)=2.59$, $p\leq 0.017$; tipo de juego por edad $F(7,91)=16.6$, $p\leq 0.0001$; condición experimental por edad por sexo $F(14,91)=2.26$, $p\leq 0.011$; condición experimental por tipo de juego por edad $F(14,91)=6.29$, $p\leq 0.0001$; condición experimental por edad por sexo $F(14,91)=2.21$, $p\leq 0.013$ y tipo de juego por edad por sexo $F(7,91)=3.25$, $p\leq 0.004$.

Las pruebas *post hoc* indican que el grupo hipoacúsico presentó frecuencias significativamente mayores de boxeo a los 24, 30, 40 y 60 días de edad con respecto a los grupos control y a los sham, los cuales obtuvieron valores muy semejantes entre sí (Figura 15, B). También puede observarse en esta misma gráfica, la disminución de este parámetro con respecto a los grupos no estimulados. El sexo no influyó significativamente, sin embargo, como en el caso anterior, puede observarse en la figura 15 D, la disminución que produjo la estimulación sensorial temprana en la frecuencia del boxeo con referencia a los animales que no recibieron estimulación. Con referencia al tipo de juego se muestra una mayor preferencia del juego en pareja, y las diferencias significativas se presentan a partir del día 20 manteniéndose hasta los 50

días de edad (Figura 15, F). En este caso, el efecto de la estimulación sensorial temprana es muy claro tanto en el juego de pareja como en el de conjunto.

BOXEO

CONDICIÓN EXPERIMENTAL

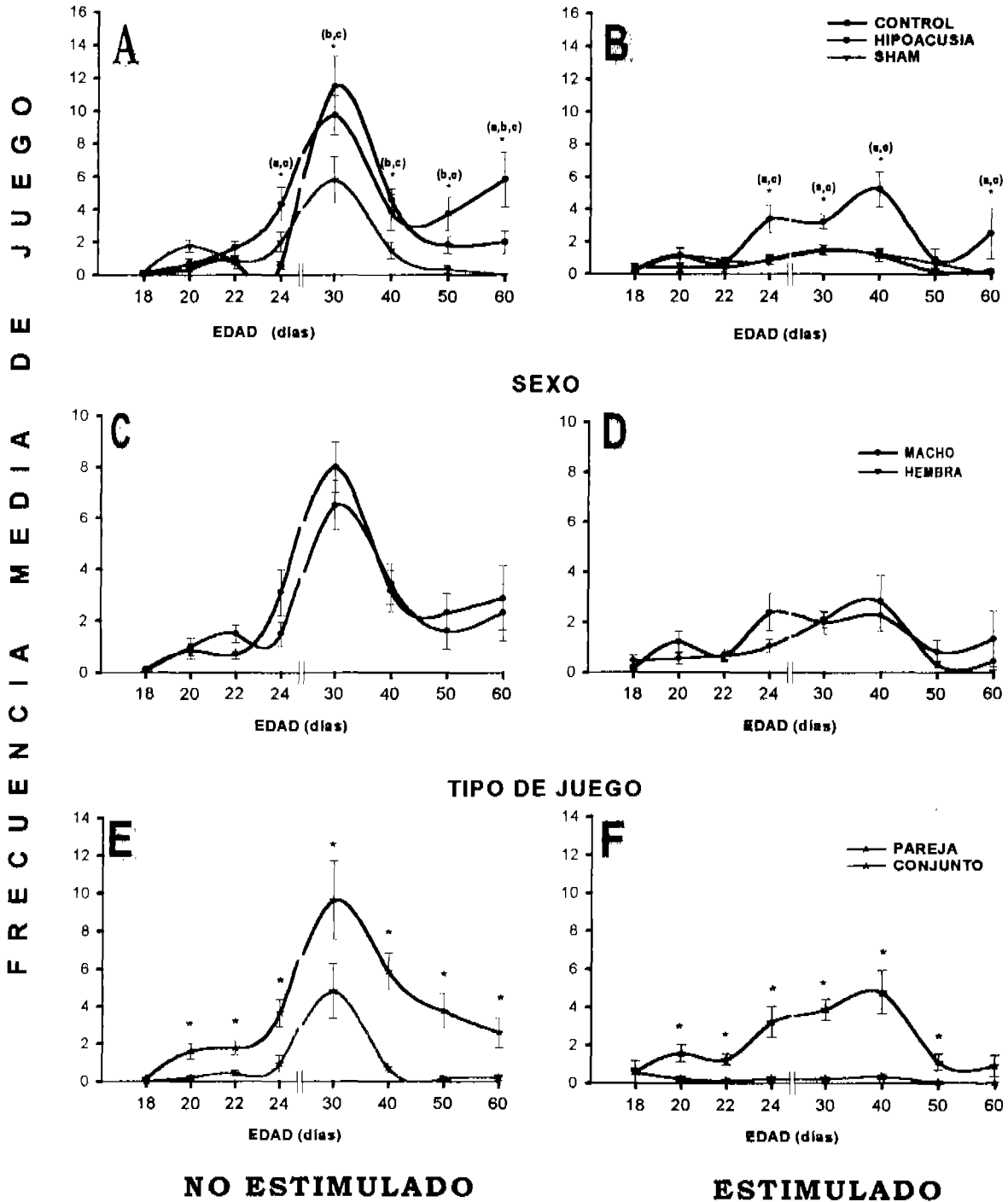


Figura 15. Frecuencia media de juego mostrada a través de la edad. En A y B se muestran las comparaciones de acuerdo a la condición experimental de los grupos: control e hipoacusia (a); control y sham (b); hipoacusia y sham (c). En C y D se presentan las diferencias en la conducta de juego en hembras y machos y en E y F se muestran las diferencias en la frecuencia del juego en pareja y conjunto. A, C y E representan a los animales que no recibieron estimulación sensorial temprana, mientras que B, D y F a los que la recibieron.

9 DISCUSIÓN

Durante las últimas tres décadas, los estudios experimentales realizados principalmente en modelos animales han permitido establecer que en paralelo con la expresión de la información genética para el desarrollo y crecimiento cerebral, hay numerosos factores epigenéticos que participan modulando el desarrollo neuronal programado. El presente estudio, tiene el propósito de contribuir al conocimiento de cómo la restricción sensorial acústica y la estimulación sensorial temprana, son capaces de modificar el desarrollo de algunos de los componentes de la conducta social de juego de la rata.

En cuanto al desarrollo físico, los hallazgos mostraron que se presentaron diferencias en el peso corporal dependientes o asociados al sexo. Así, aunque en ambos sexos y condiciones experimentales el peso corporal se incrementó gradualmente, las hembras pesaron menos que los machos, particularmente, después del día 30 de edad. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en estudios previos sobre nutrición animal y durante la evaluación de diferentes conductas incluyendo el juego, que muestran que los machos después del día 30 de edad y durante el resto de la vida pesan más que las hembras (Nutrient requirements of laboratory animals, 1972; Loranca y cols., 1999).

La secuencia en la ganancia de peso a través de la edad no se vio modificada por la hipoacusia ni la estimulación sensorial, pero sí hubo efectos significativos en el mismo. En este sentido, los resultados obtenidos muestran que la hipoacusia en los machos con o sin estimulación sensorial comparados con sus controles correspondientes, afectó en menor grado la ganancia en el peso corporal que en las hembras en las mismas circunstancias. Por el contrario, cuando los grupos con hipoacusia se compararon con los sham, el análisis estadístico indicó menores pesos corporales en ambos sexos con o sin estimulación sensorial. El hecho de que la hipoacusia afectó la ganancia de peso (días 10 al 50 de edad) comparada con los pesos de los grupos con simulación de las mismas edades, sugiere que posiblemente la oclusión de los meatos auditivos externos, mermó la capacidad de comunicación auditiva de las crías con sus

madres para la recepción y emisión de vocalizaciones que es esencial en la alimentación de los recién nacidos junto con la comunicación vía de las feromonas maternas (Teicher y Blass, 1976, 1977; Márquez, 2005).

La estimulación sensorial temprana, promovió incrementos significativos transitorios (día 10 al 50 de edad) en el peso corporal con respecto a los sujetos de los grupos no estimulados. Los efectos de la estimulación sensorial mediados a través del masaje corporal diario (10 min), separación breve de las crías de la madre (5-10 min) o mediante la exposición de éstas a un ambiente enriquecido en estímulos sensoriales son controversiales en la literatura. Al respecto, algunos grupos reportan incrementos de peso corporal asociados a la estimulación, mientras que otros señalan efectos opuestos (Salas y cols., 1984; Regalado y cols., 1999; Salas, Regalado y Torrero, 2001). Posiblemente, estas disparidades en los valores de los pesos corporales estén relacionados con los diferentes tratamientos de estimulación sensorial aplicados, con la edad de las crías, la atención maternal excesiva que la madre aplica a los recién nacidos al regresarlos al nido después de la separación de éstas para fines de su estimulación (Barnett y Burn, 1967; Lee y Williams, 1974; Francis y Meaney, 1999).

Con relación a las comparaciones estadísticas de los distintos componentes del juego social a lo largo de los días del estudio, cuando se hizo el análisis reuniendo los 3 componentes del juego en los grupos que no recibieron estimulación sensorial temprana, pudo constatar que se incrementó significativamente el juego en el grupo hipoacúsico comparado con el grupo control y el simulado (Figura 12). Estos hallazgos, no concuerdan con los estudios previos de Siviy y Panksepp (1987) quienes lesionando bilateralmente la cóclea mediante el uso de los lápices metálicos de un aparato estereotáxico, encuentran que el juego social de la rata se ve disminuido. Una posible explicación para conciliar los hallazgos contradictorios del presente estudio con los de estos autores, es que en nuestro caso, la oclusión de los meatos auditivos no se acompañó de traumatismo, sangrado, inflamación o alteraciones vestibulares del oído que interfirieran seriamente con los procesos de audición y de regulación postural para la ejecución de movimiento durante el juego (Kandel y Schwartz, 1987; Purves, 2001).

Por otra parte, en experimentos similares al presente estudio de oclusión bilateral de los canales auditivos sellando los oídos externos con cemento ahulado, se ha descrito hipoplasia neuronal parcial del complejo olivar superior (núcleos lateral de la oliva superior y ventral del cuerpo trapezoide) y de las neuronas corticales motoras piramidales y parte de las extrapiramidales que participan regulando el ingreso de la información auditiva, y la ideación, planeación y ejecución del movimiento (Torrero y col., 1999; Purves, 2001; Torrero, Regalado, Pérez, Rubio y Salas, 2005). Con base en estos hallazgos, es posible que el incremento en el juego asociado a la hipoacusia pudiera deberse a la reducción de la inhibición ejercida por la corteza extrapiramidal sobre la actividad refleja del movimiento corporal, al desbalance en el ingreso sensorial auditivo y a la posible alteración de los mecanismos de la inhibición lateral de la información ascendente del tallo cerebral asociados a la oclusión de los oídos externos hasta el día 60 de edad (Salas, Torrero, Regalado y Nieto, 1995; Purves, 2001; Torrero y cols., 2005). Por otra parte, la falta de efectos en la expresión del juego social asociada al sexo aquí reportada (Figura 12), es diferente a lo descrito por otros estudios en los que utilizando paradigmas experimentales diferentes (desnutrición, dimensiones variables del área disponible para el juego, administración de hormonas esteroides, castración o bien en animales sometidos a situaciones de estrés prenatal como la inmovilidad, la exposición a luz intensa o a cambios térmicos), se encuentran diferencias asociadas al sexo de incremento o decremento, que en nuestro caso no estuvieron presentes o fueron poco importantes como lo fue la baja moderada de peso corporal (Panksepp, 1981; Meaney y Stewart, 1981; Meaney y cols., 1981; Beatty y Costello, 1981; Klinger y Kemble, 1985; Bateson y cols., 1990; Ward y Stehm, 1991; Ourgeur, 1995; Almeida, Tonkiss y Galler, 1996; Loranca y cols., 1999; Almeida y De Araujo, 2001; Arnold y Sivi, 2002). Con respecto a las comparaciones del tipo de juego, el análisis de conjunto de los componentes del juego que se midieron indicó que el juego en parejas fue significativamente más frecuente que el de conjunto (Figura 12). En este sentido, nuestros resultados son similares a otros sugiriendo que independientemente del factor que interfiera durante la etapa infantil o juvenil con la expresión del juego, no es posible modificar esta característica típica de la especie (Loranca y cols., 1999; Salas y cols., 2002; Regalado, Torrero y Salas, 2005). En la rata

como en otras especies, la demanda, motivación o incitación para jugar usualmente va de un sujeto activo del grupo hacia otro con menor motivación para jugar, el cual responde para integrar así una pareja e iniciar un acceso de juego (Thor y Holloway, 1983). En cuanto se inicia el juego en pareja, puede ésta hacerse extensiva a otro u otros sujetos del grupo que generan así un acceso de juego de conjunto, que en nuestro caso fue de 3 ó 4 sujetos. Sin embargo, esta forma de expresión del juego de conjunto después del día 20 de edad representa alrededor del 50 % del juego social, sugiriendo que se requiere de una mayor riqueza de conexiones neuronales, habilidades motoras diversas, finura e intencionalidad en la elaboración del movimiento voluntario, para que exista una mayor proporción del juego social de conjunto que es menor en la rata, pero que tiende a ser más compleja como una característica típica en el ser humano.

En las comparaciones generales de los factores condición, sexo, tipos de juego y edad en los sujetos de los diferentes grupos experimentales con estimulación no se encontraron efectos por la condición y el sexo, pero sí por los tipos de juego (Figura 12). La estimulación sensorial redujo significativamente la expresión del juego total para los 3 factores, aunque el curso temporal del juego durante los días del estudio conservó el perfil de una curva en forma de U invertida (Figura 12). Nuevamente, la estimulación sensorial temprana no modificó la característica típica de la rata de jugar más en parejas que en conjunto, pero sí redujo la frecuencia en la expresión de ambos tipos de juego. Cabe destacar que la estimulación sensorial temprana incide en la expresión de la conducta motora haciendo a los animales más tranquilos en ambientes novedosos, reduciendo su conducta de acicalamiento, con menores respuestas de congelamiento y haciendo más eficientes sus respuestas motoras en pruebas de aprendizaje (Weininger, 1956; Levitsky y Barnes, 1972; Escobar y Salas, 1987; Pascual y Figueroa, 1996). Con relación a este punto, para nuestro conocimiento hay poca información con respecto a los efectos de la estimulación sensorial temprana sobre la expresión del juego y menos aún en el caso de los sujetos hipoacúsicos con o sin estimulación sensorial asociada (Almeida y cols., 1996; Almeida y De Araujo, 2001; Alvarado y cols., 2004; Regalado y cols., 2005). Por otra parte, en la literatura estos efectos sobre la expresión de diversos

componentes de la conducta se han relacionado con la influencia que tiene la estimulación sensorial temprana sobre el desarrollo de la respuesta al estrés. Al respecto, se sabe que la estimulación sensorial, reduce la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales y los niveles circulantes de la hormona liberadora de la corticotrofina (CRH), ACTH, y de los corticoides suprarrenales (Van Oers, Kloet y Levine, 1998; Francis y Meaney, 1999; Meaney y cols., 1996; Beame y cols., 2002). Aunque en el presente estudio no se hizo una cuantificación de las hormonas del estrés, sin embargo, las maniobras experimentales utilizadas como la manipulación diaria para ocluir los oídos, el masaje corporal, la sobre estimulación que la madre le da a las crías después de regresarlas al nido, la verificación del peso corporal y el aislamiento individual previo para incrementar la motivación para jugar, por si solos son diferentes tipos de estresores. Posiblemente, en cada uno de los grupos correspondientes estas manipulaciones contribuyeron a reducir la respuesta al estrés por un mecanismo de retroalimentación negativo al hipotálamo, y por lo tanto en la expresión del juego social (Lee y Williams, 1974; Panksepp y Beatty, 1980; Meaney, Aitken, Bodnoff, Tatarewicz y Sapolsky, 1985; Meaney y cols., 1996; Meaney, Aitken, Bhatnagar, Van Berkel y Sapolsky, 1998; Van Oers y cols., 1998; Francis y Meaney, 1999). Los resultados aquí presentados, también están acordes con experimentos en los que se ha dado un exceso o bien una reducción de estimulación olfatoria temprana que muestran que la expresión del juego social se ve incrementada o bien reducida respectivamente, cuando se manipula otro canal sensorial diferente al acústico (Loranca y Salas, 2001).

Con relación a las comparaciones de la lucha, el encimamiento y el boxeo por separado tanto en los grupos no estimulados como para los estimulados, los resultados fueron muy similares en relación al incremento gradual en la frecuencia de sus componentes con la edad (Figura 13). En cuanto a la lucha en los grupos no estimulados, pudo observarse que la hipoacusia incrementó su frecuencia solo en el día 20 de edad pero no en los días anteriores o posteriores. Este mismo grupo hipoacúsico tuvo frecuencias mayores que el grupo con simulación en 3 de los días del estudio. No se encontraron diferencias por el sexo y la frecuencia del juego en parejas fue mayor que el de conjunto. Para el caso de los grupos estimulados, en general para la condición, el sexo

y el tipo de juego éstos fueron marcadamente atenuados (Figura 13). El encimamiento y el boxeo en general fueron muy similares a los resultados mostrados para la lucha tanto en los grupos no estimulados como en los estimulados, excepto en las frecuencias dadas por las condiciones experimentales que no fueron tan marcadas en cuanto a valores mayores de frecuencia para el grupo hipoacúsico con relación al control y al sham (Figura 14 y 15). La estimulación sensorial temprana como en los casos anteriores atenuó la frecuencia de los componentes del juego social en los grupos estimulados; conservándose de manera sistemática la falta de efectos por el sexo y en los 3 componentes del juego social siendo más frecuente el juego en pareja que el de conjunto. Los hallazgos de las comparaciones por separado de cada uno de los componentes del juego en los grupos no estimulados, sugieren que los substratos neuronales donde se integra la información para el juego social muestran diferente sensibilidad tanto a la hipoacusia como a los efectos de la estimulación temprana que los integran. En efecto, la hipoacusia facilita la expresión del encimamiento particularmente a los 30 días de edad cuando el juego es más frecuente comparado con la lucha y el boxeo (Figura 14). Este hallazgo encuentra apoyo en estudios previos que muestran que el encimamiento es el parámetro conductual que más se incrementa (600%) por el aislamiento individual de los sujetos que participan en el juego (Panksepp y Beatty, 1980).

La posibilidad de que la hipoacusia como una restricción en el ingreso temprano en las señales auditivas, se asoció al aislamiento individual en una cámara amortiguada al sonido 24 h antes de la prueba de juego, pudo haber incrementado mayormente la frecuencia tanto del juego total (3 componentes de juego) como para cada uno de los componentes del juego por separado y en particular para el encimamiento y la lucha. De esta manera, es posible que mientras la restricción en el ingreso auditivo y el aislamiento sensorial previo al juego, aumentan la expresión del juego, la estimulación sensorial temprana parece haberse incrementado vía de reducir la respuesta de juego de los sujetos experimentales al estrés (Kitraki, Karandrea y Kittas, 1999; Beame y col., 2002). La explicación de que sean la lucha y el encimamiento los componentes del juego que más se incrementan con la hipoacusia, o se reducen considerablemente con

la estimulación sensorial temprana, reside en que ambos tienen en común el ser patrones de conducta complejos en su estructura y función cuando se comparan con el boxeo, y por lo tanto son más vulnerables a diversas influencias perinatales (Salas, 1972; Salas y cols., 1991; Morgane, Austin-La France, Bronzino, Tonkiss y Galler, 1992).

Tomando en su conjunto los hallazgos aquí obtenidos, es importante destacar que la restricción temprana de estímulos auditivos tiene un efecto nocivo al inducir un incremento significativo en la expresión de la conducta de juego. Este efecto tiene fundamento en estudios previos en los que utilizando este mismo paradigma de obstrucción auditiva, se provoca atrofia neuronal a nivel de los núcleos del complejo olivar superior y del área motora de la corteza cerebral, sitios en los que se genera la inhibición lateral y la descarga cortical hacia la médula espinal para el control motor y postural (Kandel y Schwartz, 1987). Por otra parte, la aplicación de estimulación sensorial temprana provoca un efecto opuesto de reducción de la expresión del juego posiblemente a través de la atenuación de la respuesta temprana al estrés. Esta posibilidad tiene un amplio sustento en estudios recientes en los que se muestra que mucha de esta estimulación sensorial está dada por los cuidados maternos hacia el recién nacido en el ambiente del nido. Por otro lado, los resultados aquí descritos muestran que tanto el curso temporal del juego como su expresión en parejas o en conjunto, no se ven modificados por factores epigenéticos como la privación sensorial o la estimulación sensorial temprana. Sin embargo, serán necesarios nuevos estudios en los que se analicen los efectos de la hipoacusia sobre otros componentes del juego, sobre la motivación para iniciarlo o terminarlo, sobre la emisión de vocalizaciones tanto audibles como ultrasónicas que posiblemente estén alteradas como resultado de esta maniobra experimental.

10 CONCLUSIONES

- ✂ El estudio mostró que la hipoacusia durante la etapa de lactancia, redujo el peso corporal de las crías y provocó retardo de 1 día en la apertura palpebral de las mismas, posiblemente, por la alteración en la comunicación madre-crías guiada por la audición para fines de la nutrición.

- ✂ Las comparaciones en la frecuencia del juego total (boxeo, lucha y encimamiento) mostraron incrementos significativos del juego asociados a la hipoacusia sin estimulación sensorial, no hubo efectos por el sexo, y el juego en parejas fue más frecuente que el de conjunto. Estos efectos, fueron atenuados significativamente en todos los grupos experimentales por la estimulación sensorial temprana.

- ✂ La frecuencia del juego analizando individualmente cada uno de los componentes, mostró que en los grupos no estimulados la lucha y el encimamiento aumentaron con efectos mínimos para el boxeo. Cuando se consideró la condición experimental, no hubo efectos por el sexo y el juego en parejas fue más frecuente que en conjunto. La estimulación sensorial temprana atenuó la frecuencia de los distintos componentes del juego.

- ✂ Los incrementos del juego en los sujetos hipoacúsicos pudieran relacionarse posiblemente con un posible trastorno a los mecanismos del tallo cerebral y de la corteza motora, que participan modulando la expresión del movimiento durante el juego social.

- ✂ Los hallazgos obtenidos muestran que en etapas críticas del desarrollo, la disminución o el exceso en el ingreso de las señales acústicas, al modificar la experiencia auditiva, interfieren en la expresión del juego social. Las consecuencias de estas alteraciones en la conducta social del adulto aún son motivo de estudio.

11 REFERENCIAS

- Almeida, S.S. y De Araujo, M. (2001). Postnatal protein malnutrition affects play behaviour and other social interactions in juvenile rats. *Physiol. Behav.*, 74:45-51.
- Almeida, S.S., Tonkiss, J. y Galler, J.R. (1996). Prenatal protein malnutrition effects the social interactions of juvenile rats. *Physiol. Behav.*, 60:197-201.
- Altman, J. (1968). Effect of early experience on brain morphology. En: *Malnutrition, Learning and Behavior*, edited by Scrimshaw and Gordon. Cambridge: MIT Press, pp.332.
- Anson, B.J. y Donalson, J.A. (1981). *Surgical anatomy of the temporal bone*. Philadelphia Saunders.
- Alvarado, S., Regalado, M., Torrero, C. y Salas, M. (2004). Interacción desnutrición y estimulación sensorial temprana sobre el desarrollo de la actividad eléctrica provocada por estímulos acústicos en la corteza sensorial de la rata. XLVI Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Aguascalientes; pp. 93.
- Arnold, J.L. y Siviy, S.M. (2002). Effects of neonatal handling and maternal separation on rough-and-tumble play in the rat. *Dev. Psychobiol.*, 41:205-215.
- Barnett, S.A. y Burn, J. (1967). Early stimulation and maternal behavior. *Nature*, 213:150-152.
- Bateson, P., Mendl, M. y Feaver, J. (1990). Play in the domestic cat is enhanced by rationing of the mother during lactation. *Anim. Behav.*, 40: 514-525.
- Beame, M.L., Cole, M.A., Spencer, R.L. y Rudy, J.W. (2002). Neonatal handling enhances contextual fear conditioning and alters corticosterone stress responses in young rats. *Horm. Behav.*, 66: 3-10.
- Beatty, W.W. y Costello, K.B. (1982). Naloxona and play fighting in juvenile rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 17: 905-907.
- Beatty, W. y Costello, K.B. (1983). Olfactory bulbectomy and play fighting in juvenile rats. *Physiol. Behav.*, 30: 525-528.
- Beatty, W. y Costello, K.B. (1984). Suppression of play fighting by amphetamine: effects of catecholamine antagonist, agonist and synthesis inhibitors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 20:747-755.
- Bekoff, M. y Byers, J.A. (1981). A critical reanalysis of the ontogeny and phylogeny of mammalian social and locomotor play: An ethological hornet's nest. En: *Immelman, K., Barlow, G.W., Petrinovich, L. y Main, M. (Eds.) Behavioral Development. The Bielefeld Interdisciplinary Project*. Cambridge University Press. Cambridge. Pp. 296-337.
- Bernstein, L. (1952). A note on Christies "experimental naïveté and experimental naïveté" *Psychol. Bull.*, 49: 38-40.

- Bolles, R.C. (1960). Grooming in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 53:306-310.
- Brodal, P. (1998). Reticular Formation. En: *The central nervous system. Structure and function*. Pp. 421-445. Oxford University Press Inc., USA.
- Burghardt, G.M. (1998). Play in *Comparative Psychology: A handbook* (ed. Greenberg, G y Haraway, M.), pp 757-67. New York. Garland.
- Carrier, E. y Pujol, R. (1978). Different patterns of cochlear innervation during the development of the kitten. *J. Comp. Neurol.*, 177:529-536.
- Chiasson, R. (1994). *Laboratory anatomy of the white rat*. Mc Graw Hill, E.U.A. Pp. 104-108.
- Coleman, J.R. y O'Connor, P. (1979). Effects of monaural and binaural sound deprivation on cell development in the anteroventral cochlear nucleus of rats. *Exp. Neurol.*, 64:553-566.
- Delgado, J. M.R., Roberts, W.W. y Miller, N.E. (1954). Learning motivated by electrical stimulation of the brain. *Am. J. Physiol.*, 179:587-593.
- Denenberg, V.H. y Smith, J. (1963). Effects of infantile stimulation and age upon behavior, *J. Comp. Psychol.*, 56: 307-312.
- Elwood, R.W. y Mc Cauley, P.J. (1983). *Communication in rodents* R.W. Elwood (Ed). John Wiley & Sons. Pp. 127-149.
- Escobar, C. y Aguilar, R. (2002). *Motivación y Conducta: sus Bases Biológicas*. Manual Moderno. México. Pp 363- 383.
- Escobar, C., Encinas, F., Díaz-Muñoz, M., Salazar-Juárez, A. y Aguilar-Roblero, R. (1998). El oscilador para la conducta de anticipación al alimento. En: Martínez-Gómez, M. y Velázquez-Moctezuma, J. (Comps.), *Bases Neurobiológicas y Ecológicas de la Conducta*. Pp. 153-164. UAT, UAM, UV. México.
- Escobar, C. y Salas, M. (1987). Ameliorating effects of early sensory stimulation on the behavior of adult rats underfed during the lactating period. *Bol. Estud. Méd. Biol. Mex.*, 35:195-202.
- Fagen, R. (1981). *Animal play behavior*. Oxford University Press, New York.
- Francis, D. y Meaney, M.J. (1999). Maternal care and the development of stress responses in the rat. *Science*, 9: 128-134.
- Galler, J.R. y Probert, K.J. (1982). Early maternal behaviors predictive of the survival of sucking rats with intergenerational malnutrition. *J. Nutr.*, 112: 332-337.
- González, A., Lovic, V. y Fleming, A.S. (2001). Intergenerational effects of complete maternal deprivation and replacement stimulation on maternal behavior and emotionality in female rats. *Dev. Psychobiol.*, 38: 11-32.

Greenough, W. T., Volkmar, F.R. y Juraska, J.M. (1973). Effects of rearing complexity on dendritic branches in frontolateral and temporal cortex of the rat. *Exp. Neurol.*, 41: 371-378.

Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. (2003). National Academy of Science. Pp. 1-7.

Kandel, E.R. y Schwartz, J.H. (1985). *Principles of Neural Science*; Edit. Elsevier, New York. Pp. 979.

Kitraki, E., Karandrea, D. y Kittas, C.H. (1999). Long-lasting effects of stress on glucocorticoid receptor gene expression in the rat brain. *Neuroendocrinology*, 69:331-338.

Klinger, H. y Kember, E. (1985). Effects of housing space and litter size on play behavior in rats. *Bull. of the Psychonomic Society*, 23: 75-77.

Lader, M. (1980). *Introduction to Psychopharmacology*. P. 118. Upjohn Company, Michigan USA.

Lee, M.H.S. y Williams, O.I. (1974). Changes in licking behaviour of rat mother following handling of young. *Anim. Behav.*, 22:679-681.

Levine, S., Haltmeyer, G.C., Karas, G.G. y Denenberg, V.H. (1967). Physiological and behavioral effects on infantile stimulation. *Physiol. Behav.*, 2:55-59.

Levitsky, D.A. y Barnes, R.H. (1972). Nutritional and environmental interactions in the behavior development of the rat: long-term effects. *Science*, 176:68-71.

Loranca, A., Torrero, C. y Salas, M. (1999). Development of play behavior in neonatally undernourished rats. *Physiol. Behav.*, 66: 3-10.

Loranca, A. y Salas, M. (2001). Social play development in pre-weaning olfactory deprived or stimulated rats. *Brain Res.*, 921: 150-159.

Márquez, K. (2005). Comunicación madre-crías durante la expresión de la conducta maternal en la rata desnutrida durante el periodo neonatal: emisión de vocalizaciones. Tesis de Maestría. Instituto de Neurobiología, UNAM.

Martín, P. y Caro, T.M. (1985). On the functions of play and its role in behavioural development. *Adv. Study Behav.*, 15: 59-103.

Meaney, M.J., Aitken, D.H., Bhatnagar, S., Van Berkel, C.H. y Sapolsky, R.M. (1998). Postnatal handling attenuates neuroendocrine, anatomical, and cognitive impairments related to the aged hippocampus. *Hippocampus. Science*, 238:766-768.

Meaney, M.J., Aitken, D.H., Bodnoff, S.R., Iny, L.J., Tatarewicz, J.E. y Sapolsky, R.M. (1985). Early postnatal handling alters glucocorticoid receptor concentrations in selected brain regions. *Behav. Neurosci.*, 99:765-770.

- Meaney, M.J., Dioro, J., Widdowson, J., La Plante, P., Caldji, P., Secki, J. R. y Plotsky, P.M. (1996). Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: implications for adrenocortical responses to stress. *Dev. Neurosci.*, 19:49-72.
- Meaney, M.J. Dodge, A. M. y Beatty, W.W. (1981). Sex dependent effects of amygdaloid lesions on the social play of prepubertal rats. *Physiol. Behav.*, 26: 467-472.
- Meany, M.J. y Stewart, J. (1981). A descriptive study of social development in the rat (*Rattus norvegicus*) *Anim. Behav.*, 29: 34-45.
- Mogenson G.J. y Yang, C.R. (1991). The contribution of basal forebrain to limbic-motor integration and the mediation of motivation to action. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 295:267-290.
- Montes, O. (2001). *Desnutrición y medio ambiente*. Ed. Aries. España. 386-390.
- Morgane, P.J., Austin-La France, R.J., Bronzino, J., Tonkiss, J. y Galler, J.R. (1992). Malnutrition and the development central nervous system. En: *The Vulnerable Brain and Environmental Risks*. (R.L. Isaacson y K.F. Jensen, Eds.). Pp. 3-43. Plenum press, New York.
- Newton, G. y Levine, S. (1968). *Early experience and behavior. The psychobiology of development*. Springfield. Ed. Thomas pp. 785.
- Normansell, L. y Panksepp, J. (1985). Effects of clonidine and yohimbine on the social play of juvenile rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 22:881-883.
- Nutrient requirements of laboratory animals. (1972). National Academy of Sciences, Pp. 56-93.
- Olds, J. (1972). Pleasure centers in the brain. En:Thompson, W.H. (Ed), *Physiological Psychology. Readings from Scientific American*, pp. 294-299. Freeman and Co., Sn Francisco.
- Ourgeur, P. (1995). Sexual play behavior in lambs androgenized in utero. *Physiol. Behav.*, 57: 185-187.
- Panksepp, J., Siviy, S., Normansell, L., White, K. y Bishop, P. (1982). Effects of beta-chlormaltrexamine on separation distress in chicks. *Life Sci.*, Nov 15;22:31.
- Panksepp, J. (1981). The ontogeny of play in rats. *Dev. Psychobiol.*, 14: 327-332.
- Panksepp, J. y Beatty, W.W. (1980). Social deprivation and play in rats. *Behav. Neural. Biol.*, 30:197-206.
- Panksepp, J., Normansell, L., Cox, J.F., Crepeau, L.J. y Sacks, D.S. (1987). Psychopharmacology of social play. En: Olivier, B., Mos, j. y Brain, P.F., eds. *Ethopharmacology of agonistic behaviour in animals and humans*. Dordrecht:Martinus Nijhoff publishers, 132-144.
- Panksepp, J. (1997). Effects of serotonin depletion on the play of juvenile rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 15:807:475-477.

- Parnavelas, J. G. (1978). Influence of stimulation on cortical development. En: M. Corner y R. Baker (Eds.) *Maturation of the Nervous System*, Prog. Brain Res. Elsevier Sci., Vol. 48 pp. 247-259.
- Pascual, R. y Figueroa, H. (1996). Effects of preweaning sensorimotor stimulation on behavioral and neuronal development in motor and visual cortex of the rat. *Biol. Neonate*, 69: 399-404.
- Pellis, S.M. y Pellis V.C. (1982). Do post-hatching factors limit clutch size in the COPE Barren goose. *Aust. Wildl. Res.*, 9: 145-149.
- Pellis, S.M. y Pellis V.C. (1993). The influence of dominance on the development of play fighting in pairs of male Syrian golden hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Aggressive Behav.*, 21:213-223.
- Purves, D. (2001). *Invitación a la Neurociencia*. Ed. Médica Panamericana., Buenos Aires. Pp.611.
- Regalado, M., Torrero, C. y Salas, M. (1999). Maternal responsiveness of neonatally undernourished and sensory stimulated rats: rehabilitation of maternal behavior. *Nutr. Neurosci.*, 2:7-18.
- Regalado, M., Torrero, C. y Salas, M. (2005). Expresión del juego social en ratas púberes desnutridas y estimuladas. XLVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, A.C. Guadalajara, Jal. México.
- Regalado, M., Torrero, C., Soriano, O. y Salas, M. (2002). Desarrollo del juego social en ratas desnutridas y sensorialmente estimuladas. Memorias del XLV Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Colima, Col. México.
- Rosenzweig, M. y Bennett, E. (1972). Cerebral changes in rats exposed to an enriched environment. *J. Comp. Physiol.*, 80: 304-313.
- Rosenzweig, M.R. y Bennett, E.L. (1996). Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on the brain and behavior. *Behav. Brain Res.*, 78:57-65.
- Rubel, E.W. (1984). Ontogeny of auditory system function. *Annu. Rev. Physiol.*, 46:213-219.
- Ruiz-Marcos, A. y Valverde, F. (1969). The temporal evolution of the distribution of dendritic spines on the visual cortex of normal and dark raised mice. *Exp. Brain Res.*, 8: 248-294.
- Salas, M. y Torrero, C. (1980). Morphological impairment of specific and nonspecific thalamic nuclei after early thyroxine treatment and nutritional deprivation in the rat. *Front. Horm. Res.*, 6:70-85.
- Salas, M. (1972). Effects of early malnutrition on the development of swimming ability in the rat. *Physiol. Behav.*, 8:119-122.
- Salas, M., Pulido, S., Torrero, C. y Escobar, C. (1991). Neonatal undernutrition and self-grooming development in the rat: long-term effects. *Physiol. Behav.*, 50: 567-572.
- Salas, M., Regalado, M. y Torrero, C. (2001). Recovery of long-term maternal deficiencies of neonatally underfed rats by early sensory stimulation: effects of successive parturitions. *Nutr. Neurosci.*, 4:311-322, 2001.

- Salas, M., Torrero, C. y Pulido, S. (1984). Long-term alterations in the maternal behavior of neonatally undernourished rats. *Physiol. Behav.*, 33:273-278.
- Salas, M., Torrero, C. y Regalado, M. (2002). El juego y otras conductas en la ontogenia temprana. En: C. Escobar y R. Aguilar (Eds.). *El Manuel Moderno*. Pp. 363-383.
- Salas, M., Torrero, C., Regalado, M. y Nieto, A. (1995). Aspectos integrativos de la sensibilidad auditiva en la rata. En: G. Meza (Ed.). *Avances Recientes en la Fisiología Sensorial*. SMCF/UNAM. Pp. 379-402.
- Salas, M., Torrero, C., Regalado, M. y Perez, E. (2002). Retrieving of pups by neonatally stressed mothers. *Nutr. Neurosci.*, 5: 1-7.
- Schapiro, S. y Vukovich, K. (1970). Early experience effects upon cortical dendrites: a proposed model for development. *Science*, 167: 292-294.
- Silverman, M.S. y Clopton, B.M. (1977). Plasticity of binaural interaction. Effect of early auditory deprivation. *J. Neurophysiol.*, 40:1266-1274.
- Siviy, S. M., Atrens, D.M., Atrens, D.M. y Menendez, J.A. (1990). Idazoxan increases rough-and tumble play, activity and exploration in juvenile rats. *Psychopharmacology*, 100:119-123.
- Siviy, S.M. (1998). Neurobiological substrates of play behavior: glimpses into the structure and function of mammalian playfulness. En: "Animal play". *Evolutionary, Comparative and Ecological Perspectives*. M. Bekkoof y Byers, J.A. (Eds.) Cambridge University Press. Pp. 221-242.
- Siviy, S.M. y Panksepp, J. (1987). Sensory modulation of juvenile play in rats. *Dev. Psychobiol.*, 20:39-56.
- Syka, J. (2002). Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol. Rev.*, 82:601-636.
- Teicher, M.H. y Blass, E.M. (1977). Suckling in newborn rats: eliminated by nipple lavage, reinstated by pup saliva. *Science*, 193:442-425.
- Teicher, M.H. y Blass, E.M. (1977). First suckling response of the newborn albino rat: the roles of olfaction and amniotic fluid. *Science*, 198:635-636.
- Thiels, E., Alberts, JR. y Cramer, C.P. (1990). Weaning in rats: II. Pup behavior patterns. *Dev Psychobiol.*, 23(6):495-510.
- Thor, D.H. y Holloway, W.R. (1982b). Anosmia and play fighting behavior in prepubescent male and female rats. *Physiol. Behav.*, 29: 281-285.
- Thor, D.H. y Holloway, W.R. (1983). Play-solicitation behavior in juvenile male and female rats. *Anim. Learn. Behav.*, 11:173-178.

- Torrero, C., Regalado, M., Perez, E., Loranca, A. y Salas, M. (1999). Effects of neonatal undernutrition and binaural ear occlusion on neural development of the superior olivary complex of rats. *Biol. Neonate*, 75: 259-270.
- Torrero, C., Regalado, M., Perez, E., Rubio, L. y Salas, M. (2005). Neonatal food restriction and binaural ear occlusion interfere with the maturation of cortical motor pyramids in the rat. *Nutr. Neurosci.*, 8:63-66, 2005.
- Van Oers, H.J., de Kloet, E.R. y Levine, S.C. (1998). The ontogeny of glucocorticoid negative feedback: influence of maternal deprivation. *Endocrinology*, 139:2838-2846.
- Volkmar, F.R. y Greenough, W.T. (1972). Rearing complexity affects branching of dendrites in the visual cortex of the rat. *Science*, 176: 1445-1447.
- Ward, J.L. y Stehm, K.E. (1991). Prenatal stress feminizes juvenile patterns in male rats. *Physiol. Behav.*, 50:601-605.
- Warr, W.B. y Guinan, J. Jr. (1979). Efferent innervation of the organ of Corti: two separate systems. *Brain Res.*, 173:152-155.
- Weininger, O. (1956). The effect of early experience on behavior and growth characteristics. *J. Comp. Physiol.*, 49:1-6.
- Woolsey, T.A. (1990). Peripheral alterations and somatosensory development. En: Coleman, JR (Ed), *Development of sensory systems in mammals*. Ed. John Wiley & Sons; New York. pp. 461-516.

XII. INDICE DE FIGURAS Y DIAGRAMAS

	Página
Figura 1. Frecuencia de encimamiento durante el juego a través de la edad.....	7
Figura 2. Representación esquemática de las estructuras y neurotransmisores cerebrales involucrados en la motivación-acción de la rata.....	11
Figura 3. Esquema del oído medio de la rata.....	19
Figura 4. Esquema de la vía auditiva de la rata.....	21
Figura 5. Rata madre con crías de 1 día de edad	30
Figura 6. Esquema de los 3 componentes del juego: boxeo, lucha y encimamiento.....	32
Figura 7. Báscula utilizada en la toma de peso corporal de las ratas.....	33
Figura 8. Masaje aplicado a las ratas como fase inicial de la estimulación sensorial.....	34
Figura 9. Ambiente sensorial enriquecido.....	34
Diagrama metodológico.....	35
Figura 10. Promedio de peso corporal a través del desarrollo en la rata.....	40
Figura 11. Porcentaje de apertura de los párpados a través del desarrollo de la rata.....	41
Figura 12. Frecuencia media de juego total por condición, sexo y tipo de juego.....	45
Figura 13. Frecuencia media de lucha por condición experimental, sexo y tipo de juego.....	49
Figura 14. Frecuencia media de encimamiento por condición experimental, sexo y tipo de juego.....	50
Figura 15. Frecuencia media de boxeo por condición experimental, sexo y tipo de juego.....	54