



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

**“CAMBIOS EN LA POSTURA CIFÓTICA MATERNA DE RATAS LACTANTES  
RESTRINGIDAS DE ALIMENTO DURANTE EL PERIODO PERINATAL”**

**TESIS**  
**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**  
**MAESTRA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)**

**PRESENTA:**  
**Nutr. CLAUDIA ANGÉLICA SALCEDO BARRÓN**

**DIRECTOR DE TESIS**  
**DR. MANUEL SALAS ALVARADO (ASESOR)**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)**

**MAYO 2017**      □      **CD.MX.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría dedicar este logro a Dios por ilustrar mi camino y a todas aquellas personas que tuvieron una influencia positiva en lo profesional y personal. A mi familia les quiero dedicar esta tesis, que me han apoyado en cada momento, tanto en las buenas como en las malas con sus sabios consejos que me ayudan a crecer como persona.

Al Dr. Manuel Salas por darme la oportunidad de trabajar en su laboratorio, por permitirme crecer profesionalmente, por confiar en mí y motivarme a prosperar y seguir adelante profesionalmente. A Carmelita Torrero y la Dra. Lorena Rubio por el tiempo dedicado en mi formación académica.

A la Dra. Brenda Anguiano y al Dr. Gerardo Rojas, por sus aportaciones y su tiempo dedicado a la realización de este proyecto.

A la M en C. Mirelta Regalado y a Minerva Ortiz, les agradezco por su paciencia y apoyo en cada paso de mi proyecto de investigación, así como la motivación y ánimo que me ofrecieron en tiempos difíciles.

Les quiero agradecer sinceramente a todo el personal que labora en el Instituto de Neurobiología, que colaboraron en este proyecto. A la M en C. Leonor Casanova y a la Lic. Lupita Amador por brindarme su ayuda y disponibilidad en los trámites, a la Unidad del Bioterio al Dr. José Martín García Servín y a la Dra. Alejandra Castilla León y en la Unidad de Microscopía a la Ing. Nydia Hernández Ríos por su amable trato. A la UNAM y al INB por la oportunidad de seguir adelante en mi formación y las oportunidades proporcionadas para mi crecimiento profesional, y al CONCYTEQ y apoyo PAEP con el cual fue posible realizar una estancia de investigación en el extranjero.

Al CONACYT por la beca que generosamente me proporcionó (Becario No. 632240) para realizar mis estudios de Maestría.

Al apoyo parcial del programa PAPIIT/DGAPA UNAM. Proyectos IN200413-IN200317.

# ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT .....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
ANTECEDENTES .....	4
1. DESNUTRICIÓN.....	4
1.1. SITUACIÓN RECIENTE DE LA DESNUTRICIÓN EN EL MUNDO, MÉXICO Y QUERÉTARO COMO PROBLEMA DE SALUD.....	5
2. PERIODO CRÍTICO EN EL DESARROLLO CEREBRAL.....	9
3. EFECTOS DE LA DESNUTRICIÓN SOBRE EL DESARROLLO DEL SNC EN MAMÍFEROS ALTRICIALES .....	11
4. CONDUCTAS MOTIVADAS Y SUS CARACTERÍSTICAS .....	12
5. LA CONDUCTA MATERNAL COMO CONDUCTA MOTIVADA.....	13
5.1. LA POSTURA CIFÓTICA DURANTE LA RESPUESTA MATERNAL .....	15
5.2. CIRCUITO CEREBRAL QUE MODULA LA CONDUCTA MATERNAL.....	17
6. CIRCUITO MODULADOR DE LA POSTURA CIFÓTICA EN LA RATA; SUSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL (PAG) .....	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	23
HIPÓTESIS .....	24
OBJETIVOS .....	24
OBJETIVO GENERAL .....	24
OBJETIVOS PARTICULARES .....	24
MATERIAL Y MÉTODOS .....	25
1. ANIMALES.....	25
2. PROCEDIMIENTOS DE ALIMENTACIÓN.....	26
3. DESARROLLO FÍSICO Y SOMATOMETRÍA .....	27
4. PRUEBAS CONDUCTUALES .....	28
5. INMUNOHISTOQUÍMICA .....	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	31

RESULTADOS .....	32
1. DESARROLLO FÍSICO Y SOMATOMETRÍA .....	32
1.1. PESO CORPORAL (G) .....	32
1.2. LONGITUDES CORPORALES (CM) .....	33
1.3. PESO CEREBRAL (G) .....	35
2. PRUEBAS CONDUCTUALES .....	35
2.1. DURACIÓN DE LOS COMPONENTES DE LA CONDUCTA MATERNAL (S) .....	35
2.2. FRECUENCIA DE LOS COMPONENTES DE LA CONDUCTA MATERNAL .....	38
2.3. LATENCIA DE LOS COMPONENTES DE LA CONDUCTA MATERNAL (S) .....	40
2.4. CONSTRUCCIÓN DEL NIDO .....	41
2.5. PESO CORPORAL DE F1 .....	41
3. DETECCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE FOS .....	42
DISCUSIÓN.....	44
CONCLUSIONES .....	50
REFERENCIAS .....	51
TABLAS.....	63
FIGURAS.....	64
ANEXO A: PROTOCOLO DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA C-FOS .....	66

## RESUMEN

Entre los componentes más representativos de la conducta materna que cumplen con el propósito de la nutrición del recién nacido, se encuentra la postura cifótica materna. Durante esta postura la madre mantiene un ambiente adecuado para la protección, regulación térmica y amamantamiento de la progenie. El objetivo de este estudio fue analizar la postura cifótica en las madres lactantes de 90 días de edad con desnutrición (D) obtenida por la estimulación cutánea ventral de sus crías. Antes de la evaluación, las crías se separaron 4 h para la prueba conductual o 24 h para el análisis de la activación neuronal a través del inmunomarcaje de c-Fos en la sustancia gris periacueductal, esto con el fin de aumentar la motivación para lactar. Durante la prueba (1 h), la respuesta materna, incluida la postura cifótica, se video-grabó en su caja habitación en los días posnatales 4 y 12. Para el inmunomarcaje las madres se sacrificaron 90 minutos después de la prueba. Los resultados mostraron que las madres con D redujeron significativamente la duración de la cifosis alta, eligiendo posturas no convencionales (prono y cifosis parcial). El peso de la progenie también se redujo para las madres con D y el inmunomarcaje c-Fos disminuyó significativamente en el grupo D. Los hallazgos sugieren que las madres D tienen deficiencias en el mecanismo neuronal que subyace a la cifosis y/o son poco sensibles a los estímulos sensoriales generados por las crías para provocar la postura cifótica materna en comparación con los del grupo control. Asimismo, los resultados indican que la desnutrición temprana en el largo plazo, genera deficiencias transgeneracionales en la expresión de la respuesta maternal de la rata lactante.

## **ABSTRACT**

Among the most representative components of the maternal behavior that meet the purpose of the newborn nutrition, is the maternal kyphotic posture. During this posture the mother maintains an adequate environment for the protection, thermal regulation and breast-feeding of the progeny. The aim of this study was to analyze the kyphotic posture in 90 days old lactating dams with perinatal undernutrition (PNU) elicited by their own newborn pups. Before testing, the pups were removed 4 h for the behavioral test or 24 h for the c-Fos immunohistochemistry analysis in the periaqueductal grey, to increase motivation for nursing, body weight and temperature were also obtained. During the test (1 h) the maternal response including the kyphotic posture were video-recorded in their home cage at postnatal days 4 and 12. For the immunohistochemistry analysis, animals were sacrificed 90 min after the test. The results showed that mothers with PNU significantly reduced the duration of kyphosis (high crouch), choosing unconventional postures (prone and partial crouch) for breast-feeding. The weight of the offspring was also reduced for the mothers with PNU and the c-Fos immunolabeling was significantly diminished in the group with PNU. The findings suggest that PNU mothers have deficiencies in the mechanism underlying the kyphosis and/or the ventrum sensory stimuli generated by the own pups to evoke the dam kyphotic posture were suboptimal compared with the offspring of control dams. Furthermore, this condition may reflect the transgenerational effect on the suboptimal growth of the progeny.

## **INTRODUCCIÓN**

La conducta maternal en especies altriciales (que al nacer presentan un alto grado de inmadurez) comienza por acción de cambios hormonales que se presentan al término de la gestación, particularmente debido a un incremento de estrógenos y prolactina y una disminución en los niveles de progesterona. Consecuentemente, esta conducta se ve facilitada, la cual tiende a incrementar la respuesta hacia las crías en lugar de evadirlas. Esto, a su vez, tiene gran relevancia para la supervivencia de los recién nacidos y para el mantenimiento de la especie.

Un aporte insuficiente de nutrimentos tanto en cantidad como en calidad, especialmente durante el desarrollo embrionario y en la lactancia, provoca alteraciones en los mecanismos de los procesos de neurogénesis, diferenciación, migración, sinaptogénesis, mielinogénesis, angiogénesis y gliogénesis. Estas alteraciones al interactuar con los factores ambientales son los que se ha pensado causan el daño neuronal y funcional en la vida temprana. Siendo así, tras dicho insulto se verán alterados los componentes de la conducta maternal, entre ellas la postura cifótica, que permite regular la temperatura, la protección y la alimentación de las crías facilitando la lactación de los neonatos.

El propósito del presente estudio es determinar en el modelo de la rata desnutrida durante la vida temprana, la magnitud de las alteraciones provocadas por la desnutrición perinatal sobre la conducta maternal, principalmente en la postura cifótica, y en la estructura cerebral que por estudios previos se le ha relacionado con su expresión y regulación. Con esta finalidad, se plantea analizar la activación neuronal a través del inmunomarcaje de proteínas c-Fos, en la sustancia gris periacueductal caudal ventrolateral de ratas desnutridas en el periodo perinatal, post-expresión de su postura cifótica materna.



## ANTECEDENTES

### 1. DESNUTRICIÓN

La desnutrición se define como la ingesta reducida de alimento y/o absorción deficiente de macronutrientes. Asimismo, el hambre definida como subalimentación crónica, es un concepto asociado a inseguridad alimentaria y nutricional, la que se expresa operacionalmente mediante el indicador subnutrición. Este indicador refleja la ingesta de alimento diaria inferior al mínimo necesario para satisfacer los requerimientos energéticos (Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), 2006), (World Food Programme (WFP por sus siglas en inglés), 2008). Según la Cumbre Mundial de la Alimentación (1996) existe seguridad alimentaria cuando toda la población, y en todo momento, tiene acceso físico, social y económico a los alimentos seguros y nutritivos que satisfacen sus necesidades dietéticas y preferencias alimentarias para una vida activa y saludable. Es decir, ésta depende de que exista disponibilidad, acceso y la utilización biológica de los alimentos (Food and Agriculture Organization (FAO por sus siglas en inglés, 2000).

La desnutrición como enfermedad es de diagnóstico relativamente fácil, su tratamiento es eficaz y barato, aunque es una de las causas más importantes de mortalidad, ya que los niños con desnutrición son muy vulnerables a las enfermedades comunes de la infancia como la diarrea y las infecciones respiratorias. Por esa razón existen indicadores que ayudan a medir los grados de desnutrición en los infantes, y estos son:

*-Peso para la edad:* relaciona la masa corporal con la edad cronológica de los niños, indica un déficit en tejidos y masa grasa comparado con un niño de la misma estatura. Un puntaje Z de peso para la edad  $<-2$  desviaciones estándar sugiere desnutrición.

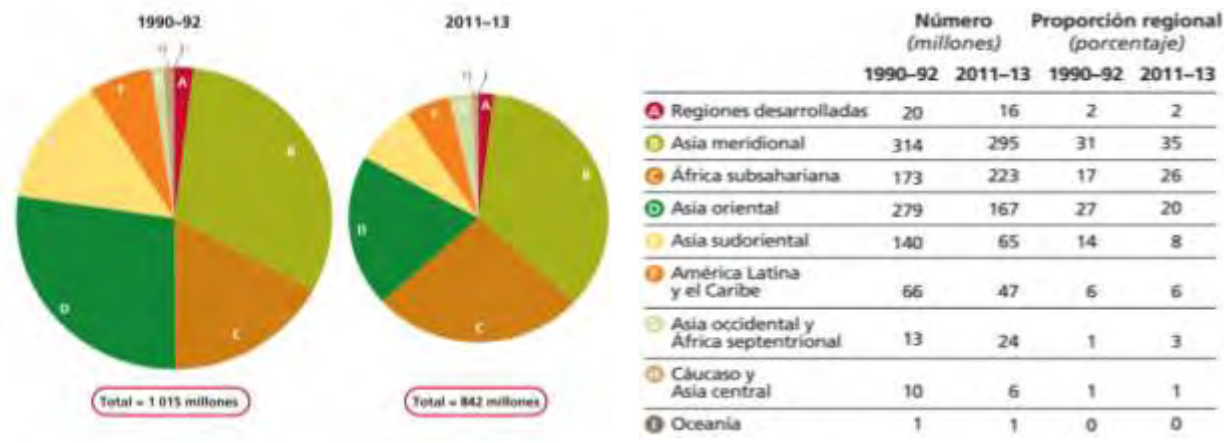
*-Talla para la edad:* refleja el crecimiento lineal y se correlaciona de manera consistente con el efecto de desnutrición deficiente o salud inadecuada por un periodo largo y acumulado. Un puntaje Z de talla para la edad  $<-2$  desviaciones estándar sugiere desnutrición.

*-Peso para la talla:* este indicador es útil en el diagnóstico, tanto de desnutrición como de sobrepeso y obesidad. No se recomienda utilizarlo como único parámetro ya que puede crear falsos positivos, por lo tanto, debe combinarse con los indicadores anteriormente mencionados (WFP, 2008), y Organización Mundial de la Salud (OMS), 2014.

Por lo tanto, la desnutrición puede definirse como el resultado de una prolongada ingesta alimentaria reducida como resultado de una enfermedad infecciosa repetida. Incluye bajo peso para la edad, baja talla para la edad (raquitismo), delgadez extrema para la edad. Generalmente se encuentra asociada a carencia de energía (o de proteínas y energía), aunque también puede estar relacionada a carencia de micro nutrientes como vitaminas y minerales (FAO, 2000; Kac et al., 2005; CEPAL, 2006).

### **1.1. SITUACIÓN RECIENTE DE LA DESNUTRICIÓN EN EL MUNDO, MÉXICO Y QUERÉTARO COMO PROBLEMA DE SALUD**

Las estimaciones de la subalimentación en el mundo en el año 2013 de acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, indicaron que el número de personas incapaces de satisfacer sus necesidades de energía alimentaria se redujo hasta 824 millones, es decir, el 12% de la población o una de cada ocho personas en el mundo (FAO et al., 2013). Sin embargo, persisten grandes diferencias entre las regiones del mundo en relación con el hambre, siendo las zonas de África, Asia y América Latina y el Caribe las más afectadas (Véase Figura 1).



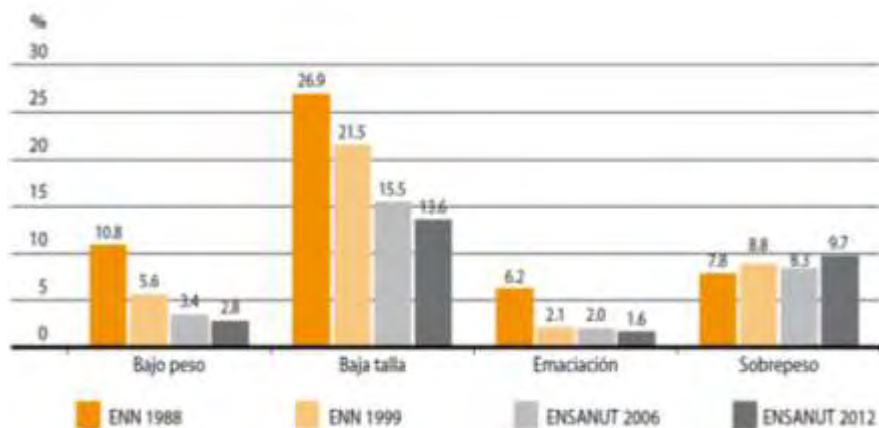
**Figura 1. Cambios en la distribución de poblaciones con desnutrición en el mundo.** Número y proporción de personas subalimentadas por región 1990-1992 y 2011-2013 (FAO et al., 2013).

La deficiencia alimentaria es de mayor relevancia en los niños menores de 5 años, población donde el problema es una de las mayores causas de mortalidad y morbilidad evitable. En 2009 el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF por sus siglas en inglés) señala que, en los 148 millones de estos infantes, 27% tienen un peso insuficiente para su edad; 19 millones nacieron con bajo peso (inferior a los 2.5 kilogramos). Igualmente 8.8 millones de niños a nivel mundial mueren anualmente antes de cumplir los 5 años y de estos niños 4.4 millones fallecen durante su primer mes de vida (UNICEF, 2009). En los informes del 2014 se presentan estimaciones de la tasa anual de mortalidad de menores de 5 años hasta el año 2012, mostrando que mueren 48 niños por cada mil nacidos vivos, es decir, 6.6 millones de niños en el mundo (UNICEF, 2014).

En México, la desnutrición en menores de 5 años durante varias décadas, ha sido considerada uno de los principales problemas de salud pública asociada a una alta prevalencia de morbilidad y mortalidad (Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), 2012). Datos del Consejo Nacional de Población (CONAPO) del año 2012 señalan que fallecen 13.7 niños menores de un año por cada mil nacimientos, siendo Guerrero, Chiapas y Oaxaca las entidades con las tasas más altas (por encima de las 17 defunciones por cada mil nacimientos). En el estado de Querétaro, la tasa de mortalidad infantil es de 13.4 niños menores de un año fallecidos por cada mil nacimientos. Las principales causas de muerte en estos niños son las afecciones

originadas en el periodo perinatal (52%), las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (23.6%) y la neumonía (4.0%), que en conjunto representan siete de cada diez fallecimientos según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI, 2013).

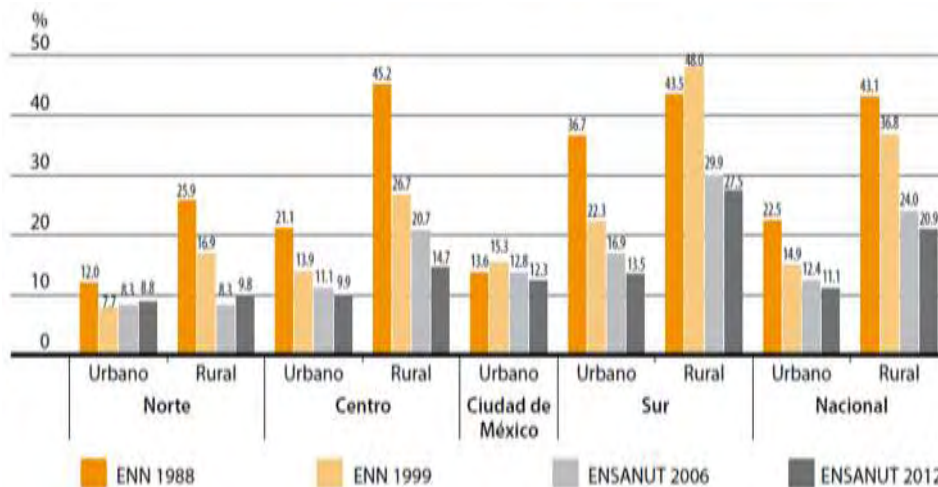
En temas de desnutrición, los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT) que se publica cada 4 años muestran una prevalencia de talla baja en niños menores de 5 años de 13.6%, al pasar de 26.9% en 1988 a 13.6% en 2012, es decir, una disminución absoluta de 13.3 puntos porcentuales y una disminución relativa de casi la mitad (49.4%); en el ámbito nacional; la prevalencia de bajo peso disminuyó de 3.4% en 2006 a 2.8% en 2012 (Figura 2). A pesar de su disminución las cifras continúan siendo inaceptablemente altas.



**Figura 2. Comparación de la prevalencia nacional de bajo peso, baja talla, emaciación y sobrepeso en menores de cinco años** (ENN-1998; ENN-1999; ENSANUT 2006; ENSANUT 2012).

Actualmente, se estima que 302,279 (2.8%) menores de cinco años de edad presentan bajo peso, 1,467,757 (13.6%) baja talla y 171,982 (1.6%) emaciación, en todo el país (ENSANUT 2012), (INSP, 2012).

En el interior de las regiones, se puede observar que el sur de México sigue manteniendo, las mayores prevalencias de baja talla (19.2%), siendo las localidades rurales del sur del país (Figura 3) las más afectadas, con una prevalencia de 13.9 puntos porcentuales mayor que el promedio nacional (27.5 vs 13.6%).



**Figura 3. Comparativo de prevalencia nacional de baja talla en menores de cinco años por región y tipo de localidad (ENSANUT, 2012).**

En el estado de Querétaro, se encontró que del total de menores de cinco años evaluados en 2012, 11.8% presentó baja talla, 4.0% bajo peso y 1.4% emaciación. La prevalencia de baja talla en Querétaro fue inferior a la encontrada para el ámbito nacional (13.6%). La prevalencia de baja talla en 2012 para las localidades urbanas fue de 10.3% menor a la encontrada en 2006 (11.4%). Para las rurales pasó de 17.2% en 2006 a 14.4% en 2012 (Cuadro 1). Sin embargo, aunque la prevalencia de talla baja haya disminuido 1.8 puntos porcentuales, la desnutrición sigue siendo un problema de salud que debe ser analizado a fin de apoyar la toma de decisiones y destinar recursos necesarios para erradicarla.

Categoría/Condición	ENSANUT 2006*				ENSANUT 2012			
	Muestra n	Expansión			Muestra n	Expansión		
		N (miles)	%	IC95%		N (miles)	%	IC95%
<b>Estatad</b>								
Bajo peso	5	2.9	2.0	0.9-4.8	9	7.0	4.0	1.6-9.9
Baja talla	25	18.9	13.3	8.6-19.9	37	20.6	11.8	7.8-17.7
Emaciación	2	1.6	1.1	0.3-4.4	5	2.5	1.4	0.6-3.5
Sobrepeso y obesidad	19	12.6	8.9	4.8-15.9	25	12.7	7.3	4.9-10.8
<b>Urbana</b>								
Bajo peso	3	1.5	1.6	0.5-4.8	4	3.8	3.5	0.9-13.3
Baja talla	13	10.9	11.4	6.0-20.7	19	11.2	10.3	5.0-19.8
Emaciación	1	0.9	0.9	0.1-6.1	4	2.2	2.0	0.7-5.3
Sobrepeso y obesidad	13	8.7	9.1	4.1-18.8	17	10.5	9.6	6.2-14.6
<b>Rural</b>								
Bajo peso	2	1.4	3.1	0.8-11.0	5	3.2	4.9	1.5-14.7
Baja talla	12	8.0	17.2	10.3-27.1	18	9.4	14.4	9.7-20.9
Emaciación	1	1.5	1.5	0.2-10.9	1	0.3	0.5	0.1-3.4
Sobrepeso y obesidad	6	3.9	8.5	3.2-20.9	8	2.2	3.4	1.6-7.4

**Tabla 1. Comparativo de la prevalencia de bajo peso, baja talla, emaciación y sobrepeso en una población de menores de cinco años, considerando el tipo de localidad. Querétaro, México (ENSANUT, 2012).**

## 2. PERIODO CRÍTICO EN EL DESARROLLO CEREBRAL

De varios estudios se sabe que, durante la etapa perinatal de los mamíferos, hay “ventanas de tiempo” durante las cuales diversos estímulos medio ambientales, provocan cambios notorios en la morfología y el funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC) en desarrollo, los cuales se tornan evidentes en edades posteriores de la vida. A este periodo de mayor vulnerabilidad del tejido cerebral se le ha denominado “periodo crítico”, “periodo sensitivo” o “periodo de rápido desarrollo cerebral”, dado que un mismo tipo de estimulación, antes o después de esos intervalos críticos, tiene escasos o nulos efectos sobre las cadenas neuronales en desarrollo (Dobbing, 1972; Morgane, 1992).

El conocimiento de la alta vulnerabilidad del tejido cerebral deriva de estudios etológicos y neurobiológicos como es el fenómeno de la impronta (imprinting), en el que de manera crítica durante la eclosión del huevo en las aves ocurre una fijación conductual poderosa de seguimiento de los recién nacidos dirigida hacia la figura materna, o hacia objetos o miembros de otra especie presentes durante la eclosión (Lorenz, 1935). En el mismo contexto se interpreta el “periodo de socialización” que se

presenta en algunos mamíferos como el perro, que requiere de estímulos sensoriales o de la presencia de miembros de la misma o diferente especie para generar el apego conductual (Fox y Stelzner, 1966; Scott, 1968).

Los mecanismos que provocan esta vulnerabilidad aunque aún no son del todo conocidos, sin embargo, parecen depender de la concurrencia temporal de factores programados para el desarrollo de las estructuras cerebrales como lo son los procesos de neurogénesis, diferenciación, migración, sinaptogénesis, mielinogénesis, angiogénesis y gliogénesis, que interactuando con los factores ambientales son los que se ha pensado causan el daño neuronal y funcional en la vida temprana (Dobbing, 1972; Morgane 1992). De esta manera, los factores medio ambientales o epigenéticos actúan con mayor severidad cuando estos procesos citogenéticos que ocurren de manera asincrónica son más intensos, siendo cierta también la situación inversa.

Al nacimiento el comportamiento de los mamíferos difiere notoriamente dependiendo de su nivel de maduración cerebral (Anokhin, 1964). Así las especies mamíferas se pueden clasificar en dos grandes grupos: los sujetos precociales que nacen relativamente maduros, y que son capaces de desplazarse casi autónomamente en el ambiente, seguir a la madre para alimentarse y enfrentarse al ambiente casi por si solos. Por el contrario, los mamíferos que nacen con notable inmadurez (altriciales) necesitan de gran cuidado materno para sobrevivir en el ambiente. Ejemplos de especies precociales son los ciervos, el caballo, la cabra, el cobayo y otras especies que muestran apertura de ojos y oídos y que son capaces de moverse y alimentarse casi en libertad. En cambio, las especies altriciales como el hombre, el gato, el perro y la rata poseen notable inmadurez sensorial, motora y homeostática así que la madre a través de su conducta maternal promoverá su supervivencia en el mundo exterior (Adolph, 1957). Debido a que el hombre pertenece a este tipo de especies altriciales, por lo tanto, se justifica el estudio experimental de la conducta maternal en esas especies, para conocer las causas que afectan su desarrollo temprano, la prevención de sus alteraciones y la posible rehabilitación del daño cerebral en el caso del hombre.

### **3. EFECTOS DE LA DESNUTRICIÓN SOBRE EL DESARROLLO DEL SNC EN MAMÍFEROS ALTRICIALES**

Está bien establecido que la desnutrición severa de mamíferos adultos conduce a la reducción de peso corporal. Aunque la mayoría de los órganos del cuerpo son igualmente afectados por esta restricción de alimento, la conservación del peso y de la masa de tejido cerebral, incluso durante el ayuno crónico, es un fenómeno peculiar y aún bajo estudio. En consecuencia, todos los demás órganos del cuerpo presentan una marcada pérdida de peso antes de que haya una disminución significativa en el peso del cerebro. Sin embargo, en el mamífero en desarrollo la situación es muy diferente. La privación de nutrimentos (especialmente proteínas) en la madre durante la gestación y/o lactancia deriva en un déficit aparentemente irreversible en el peso del cerebro. La privación de alimento directa en la descendencia durante el periodo post destete tiene como consecuencia el déficit en el peso del cerebro que puede, en ratas, con el tiempo atenuarse mediante el establecimiento de rehabilitación nutricional o de la aplicación de estimulación sensorial como el masaje corporal (Dyson et al., 1976; Salas et al., 2001; Granados-Rojas et al., 2004; Lopez-Jimenez et al., 2013).

De los diversos tipos de desnutrición, la malnutrición intrauterina o gestacional es mucho más común en los países desarrollados que la desnutrición postnatal cuya incidencia es más común en los países pobres y en los que están en vías de desarrollo. La etiología de la desnutrición intrauterina es compleja y parece estar relacionada a factores que alteran el paso de nutrimentos a través de la placenta, incluyendo el pobre suministro de sangre dirigido hacia el feto, la desnutrición materna, la enfermedad materna, y varios trastornos de tipo genético (Morgane et al., 1992).

Alteraciones difusas, como los provocados por la desnutrición, dañan células principalmente en zonas proliferativas del cerebro en desarrollo. Asimismo, tienden a afectar la histogénesis neuronal, en gran parte, al retrasar la proliferación de células, a menudo secundaria a modificaciones en el metabolismo de las proteínas (Bernocchi y Scherini, 1980). La desnutrición crónica realizada en varios tipos de modelos animales, por lo general resulta en deficiencias en los procesos de organización neuronal básicos, dando lugar a defectos de organización circunscritos y, en los seres humanos, a las



anormalidades en el desarrollo cognitivo. Por lo tanto, alteraciones resultantes de los insultos de desnutrición crónica tienden a ser sutiles en lugar de patologías manifiestas (Morgane et al., 1992). Sin embargo, en los modelos animales con diversos tipos de desnutrición es sistemática la reducción en el número de neuronas, decremento en el número de ramas, en la densidad dendrítica y en el número de espinas que son sitios críticos para el establecimiento de sinapsis con las aferentes específicas. En paralelo, los somas neuronales reducen su tamaño afectando el área y el perímetro neuronales, particularmente en los relevos sinápticos de diversas vías sensoriales (Salas et al., 1974; Salas, 1980; Salas et al., 2012; Rubio et al., 2004; Torrero et al., 2014). Todas estas alteraciones en la morfología neuronal van acompañadas de deficiencias en la ejecución de patrones de locomoción, respuestas reflejas y de patrones de conducta elaborada como el nado, el juego, la conducta maternal, la memoria y el aprendizaje entre otras (Altman et al., 1970; Levitsky y Barnes, 1972; Salas, 1972; Smart, 1976; Salas et al., 1984; Clarke et al., 1992; Loranca et al., 1999; Felix et al., 2014).

Está claro que los daños neuronales, incluyendo la malnutrición y la desnutrición, alteran las capacidades de plasticidad del cerebro, tanto en términos de vías como en la reorganización de circuitos y, especialmente, por los cambios en la eficiencia sináptica. No hay duda de que la plasticidad alterada contribuye al resultado de los desequilibrios nutricionales sobre el SNC en desarrollo, y hace propensos a largo plazo a los sujetos que padecieron desnutrición para presentar desórdenes psiquiátricos y enfermedades neurodegenerativas (Morgane et al., 1992; Susser et al., 1996; Glantz et al., 2000).

#### **4. CONDUCTAS MOTIVADAS Y SUS CARACTERÍSTICAS**

Dentro del campo de la Fisiología se considera que la conducta es la manifestación externa de la actividad integrada de estructuras cerebrales, desencadenada por factores del medio ambiente interno y externo. Aquellas conductas que van acompañadas de una fuerza o pulsión interna se les denomina conductas motivadas, las cuales tienen como características generales tres respuestas sucesivas que incluyen a la actividad anticipatoria, la respuesta consumatoria y el componente placentero o hedónico. Las conductas motivadas son innatas, van orientadas a una

meta específica, implican el desplazamiento corporal acompañado de movimientos específicos para satisfacer necesidades básicas, y se acompañan de un intenso estado de alerta del sujeto (Escobar-Briones y Aguilar-Roblero, 2002).

La conducta maternal de la rata es por excelencia una conducta motivada de tipo circadiano desencadenada tanto por influencias endocrinas como por los estímulos sensoriales provenientes de las crías, que tiene gran relevancia para la supervivencia de los recién nacidos y el mantenimiento de la especie en su hábitat natural (Grotá y Ader, 1969; Rosenblatt y Siegel, 1975; Rosenblatt et al., 1988). Durante la expresión de la conducta maternal de la rata, la actividad anticipatoria puede reconocerse en el animal como una marcada hiperactividad, exploración de las crías en el nido o el nido mismo, emisión de vocalizaciones tanto audibles como ultrasónicas y taquicardia (Rosenblatt, 1967; Fleming et al., 1999; Tonkiss et al., 2003). Durante la respuesta consumatoria materna se puede reconocer el incremento de acercamientos hacia las crías para facilitar el acceso de ellas bajo el tórax y el abdomen materno; la postura cifótica que permite regular la temperatura, la protección y la alimentación de las crías; y el surgimiento de un estado de conciencia parecido a la somnolencia que facilita la lactación de los neonatos (Lincoln et al., 1980). Finalmente, durante la respuesta placentera la somnolencia es más clara, la madre está quieta, con los ojos cerrados, relajada, con actividad electroencefalográfica de frecuencia lenta y de alto voltaje parecida al del sueño de ondas lentas reflejando un franco estado de sopor (Voloschin y Tramezzani, 1979; Lincoln et al., 1980).

## **5. LA CONDUCTA MATERNAL COMO CONDUCTA MOTIVADA**

En los mamíferos altriciales del tipo de la rata, al nacimiento presentan notable inmadurez sensorial, motora y homeostática, que amerita una intensa participación materna para que sea posible la supervivencia de los recién nacidos. En efecto, las crías nacen con sus oídos y sus párpados sellados por membranas que cubren sus orificios naturales, impidiendo el acceso de estímulos acústicos y de imágenes visuales hasta alrededor de los días 12 y 16 postnatales respectivamente (Small, 1899; Adolph, 1975). Aunque las vías olfatorias, gustativa y somato sensorial inician su función antes del parto, sin embargo, durante la primera semana postnatal su operatividad es muy

precaria pues requiere de mayor desarrollo físico para generar e incrementar la experiencia sensorial (Salas et al., 1969; Schapiro y Salas, 1970; Salas y Cintra, 1973; Alberts y Cramer, 1988; Frias et al., 2006). El canal somato sensorial es al parecer el más desarrollado, ya que inicia su operación desde las primeras semanas de la gestación y opera con bastante eficiencia a la semana después del parto (Salas y Cintra 1973; Alberts y Cramer, 1988; Soriano et al., 2006). En cuanto a la inmadurez motora, las crías recién nacidas son incapaces de caminar, correr, saltar y enderezarse. Usualmente permanecen en el nido o en su cercanía, mostrando movimientos de lateralidad corporal e incoordinación motora. Su desarrollo reflejo es lento y requiere de un periodo aproximado de 3 semanas de crecimiento para su adaptación a las demandas del mundo exterior (Altman et al., 1970; Salas, 1972). Desde el punto de vista de sus respuestas homeostáticas, los neonatos son incapaces de mantener su temperatura, muestran pobre respuesta al estrés, con ausencia de sus reflejos de micción y defecación hasta alrededor del día 10 de edad, por lo cual requieren de lamido anogenital materno, el cual es desencadenado por la estimulación olfativa del propionato de dodecil, una feromona secretada en los genitales de los recién nacidos, varias veces al día para eliminar la orina y el excremento, y promover su maduración sexual (Moore y Rogers, 1984; Moore, 1986; Brouette-Lahlou et al., 1999).

Los componentes de la conducta maternal como la construcción del nido, el lamido perimamario, para estimular el crecimiento mamario la secreción láctea y la posición cifótica (postura en forma de campana sobre las crías), se inician alrededor de una semana antes del parto dependiendo esencialmente de mecanismos endocrinos. En efecto se sabe que su expresión correlaciona con cambios en la concentración de varias hormonas en el plasma materno desde la mitad de la gestación en adelante que estimulan su desarrollo. De esta manera, se sabe que el estradiol y la hormona prolactina se incrementan gradualmente hasta aproximadamente un día antes del parto; para después declinar lentamente durante el periodo de lactancia permitiendo el crecimiento tisular, la síntesis de leche y la agresividad materna hacia posibles depredadores (Perez-Torrero et al., 2007). La hormona progesterona se incrementa enormemente desde el día gestacional 14, para luego declinar desde el día 18 hasta el

momento del nacimiento, permitiendo así el trabajo de parto de la hembra gestante (Morishige et al., 1973; Bridges, 1975; Rosenblatt et al., 1969).

Posterior al parto, la madre lactante expresa el lamido corporal dirigido hacia las crías, especialmente a la zona anogenital, continúa la construcción del nido, el acarreo de las crías y es notoria la posición cifótica materna en el nido para propiciar la succión de la camada (Rosenblatt et al., 1969; Salas et al., 1984; Stern et al., 1990; Cummings et al., 2010). Los componentes de la respuesta maternal postparto son dependientes particularmente de la estimulación sensorial (contactos físicos, emisión de vocalizaciones audibles y ultrasónicas, cambios posturales, succión de los pezones, golpeteo de la región perimamaria por las crías y emisión de olores de la orina y el excremento provenientes de las crías (Rosenblatt et al., 1969; Stern, 2004).

### **5.1. LA POSTURA CIFÓTICA DURANTE LA RESPUESTA MATERNAL**

Dentro de los componentes de la conducta maternal más representativos en la rata, que cumplen con la finalidad de la respuesta de la madre lactante que es la nutrición y protección de la progenie está la postura cifótica materna. Durante esta postura corporal, la madre provee un espacio variable en tamaño bajo su tórax y abdomen para albergar a las crías mediante la expresión de un arco dorsal pronunciado en ventroflexión. La postura involucra una posición quieta de inmovilidad, con gran simetría bilateral de los músculos de la columna vertebral y con los miembros rígidos separados lateralmente formando un ángulo obtuso que permita acomodarse a la camada (Stern, 1989; Cummings et al., 2010). La postura corporal cifótica quieta de la madre acompañada de somnolencia permite el flujo lácteo provocado por los estímulos de la succión, el reacomodo constante de las crías y la influencia de otras señales sensoriales para regular la posición cifótica de la madre lactante (Volochnin y Tramezzami, 1979; Lincoln et al., 1980; Febo et al., 2008). El monitoreo de la conducta maternal mediante registros en videograbación, indica que el 85% de las madres lactantes permanecen la mayor parte del tiempo alimentando a su camada y mostrando su postura cifótica máxima. Esta postura gradualmente va declinando hasta el 30% alrededor del momento del destete, transformándose así en una postura corporal

cifótica mínima (Stern et al., 1990). Durante estos dos periodos de expresión cifótica se ha sugerido que la posición en el posparto temprano es iniciada por mecanismos de ajuste postural propios de la madre, y poco por la actividad de las crías. Sin embargo, hay un cambio durante el posparto temprano, en donde la postura corporal cifótica es provocada principalmente por la actividad motora y de contacto de las crías con el hocico en el bajo vientre (Rosenblatt y Lehrman, 1963; Grota y Ader, 1974; Stern y Keer, 1999). La postura corporal mencionada va a permitirle a las crías el tener un espacio caliente, limpio y seguro para la nutrición guiada por una feromona secretada por la madre en la región perimamaria y en su saliva, que orienta vía del olfato a las crías hacia el área de los pezones (Teicher y Blass, 1976). Asimismo, el permanecer en íntimo contacto con el pelo materno que activa la superficie corporal de las crías, para estimular y liberar la producción de la hormona del crecimiento, hormonas tiroideas y de otros factores de crecimiento que promueven el desarrollo físico y cerebral de los recién nacidos (Evoniuk, 1979; Ketelslegers y Maiter, 1996; Schanbergh et al., 2003; Rosselet et al., 2006).

En el pasado reciente hay poca información disponible acerca de la expresión de la postura corporal cifótica en la rata Wistar lactante control, y del posible circuito neuronal en el que se integra y cómo éste es afectado por la restricción temprana de alimento (Salas et al., 1984; Stern y Lonstein, 2001). Asimismo, se conoce que la succión por parte de las crías provoca la expresión de genes y de las proteínas c-Fos liberadas como resultado de su activación específica en neuronas de la sustancia gris periacueductal (PAG, por sus siglas en inglés). Asimismo, que la lesión de esta estructura interrumpe la postura corporal cifótica, y la expresión de la conducta sexual en la hembra receptiva (Lonstein y Stern, 1997; Lonstein y Stern 1998). Sin embargo, en el caso de la rata adulta lactante que fue desnutrida durante la etapa perinatal, para nuestro conocimiento no hay información disponible acerca de las posibles alteraciones en la expresión de postura materna durante la lactancia. Asimismo es necesario investigar, cómo pudiera contribuir ésta en la deficiente expresión del comportamiento maternal de la rata adulta desnutrida en la vida temprana, y sus posibles repercusiones para el desarrollo futuro de la progenie. El presente trabajo, pretende generar información al respecto, dado que las regiones torácica y abdominal del cuerpo de la

madre lactante son zonas de intensa estimulación somatosensorial por parte de las crías. Por otro lado, que estas mismas regiones corporales cubiertas de piel peluda son fuente de estimulación de tacto y presión para el cuerpo de las crías, en las cuales se promoverá la liberación de hormonas y factores tróficos para su desarrollo corporal y cerebral (Evoniuk, 1979; Schanberg et al., 1984).

## **5.2. CIRCUITO CEREBRAL QUE MODULA LA CONDUCTA MATERNAL**

La respuesta maternal comprende todo un conjunto de componentes conductuales que se presentan en la madre lactante y que es fundamental para la supervivencia de los recién nacidos de especies altriciales (Rosenblatt, 1967). La respuesta maternal se inicia antes del parto con la construcción del nido y el autolamido perimamario, los cuales dependen de cambios hormonales que incluyen entre otras a los estrógenos, la progesterona, prolactina y la oxitocina (Rosenblatt et al., 1988). Después del parto aparecen otros componentes como el lamido de las crías, el acarreo de las mismas, la construcción del nido, la agresividad a los intrusos y la postura cifótica que propiciará la succión, el resguardo y la regulación térmica de los neonatos (Rosenblatt et al., 1988; Numan, 1994; Stern y Lonstein, 2001). De esta manera, la madre propiciará la sobrevivencia, el crecimiento y la adaptación de su camada, asegurando así la permanencia de su especie en la naturaleza.

Se ha descrito que, durante la gestación y la lactancia, el cerebro de la madre es blanco de la activación de genes específicos que son esenciales para propiciar la reorganización plástica estructural de millones de sinapsis en estructuras cerebrales clave, que organizan nuevas estrategias de excitabilidad, de comunicación y de activación, en los circuitos cerebrales que modulan en sus diferentes estadios la conducta maternal. Las regiones clave del circuito son la corteza cerebral, el cíngulo anterior, el hipotálamo, la habénula lateral, el hipocampo, la amígdala y la sustancia gris periacueductal del tallo cerebral ya que estas áreas expresan genes somáticos maternales (Keverne, 2001). Para el reconocimiento de estos circuitos se han utilizado tres tipos de abordajes experimentales: a) las lesiones electrolíticas del tejido cerebral al pasar corriente directa en el cúmulo neuronal analizado; b) por el depósito de sustancias citotóxicas que destruyen los grupos neuronales interesados, por la

administración local de agonistas o antagonistas de poblaciones neuronales específicas; c) por el marcaje inmunocitoquímico de productos de la activación neuronal asociados a la estimulación neuronal previa. Estas estrategias experimentales indican qué áreas del sistema límbico, del hipotálamo y de la PAG parecen ser zonas clave para el desencadenamiento del comportamiento maternal (Bridges et al., 1999).

Los estudios realizados con técnicas de inmunomarcaje, muestran que las neuronas en áreas que se activan en las ratas durante la expresión de la conducta maternal, tras el encuentro con la camada, y después de un tiempo de la estimulación, muestran que el marcaje se reconoce en las siguientes estructuras (Lonstein et al., 1998; Numan et al., 1998; Stack y Numan, 2000) (Figura 4):

- El sistema límbico: amígdala basolateral (BLA), hipocampo, septum, área tegmental ventral (VTA)
- El área preóptica medial (MPOA)
- El núcleo del lecho de la estría terminal ventral (BNST)
- El núcleo paraventricular anterior magnocelular (PVN)
- El núcleo supraóptico (SON)
- La sustancia gris periacueductal
- El pálido ventral
- La corteza prefrontal y cíngulo anterior



**Figura 4. Estructuras cerebrales que participan en la modulación de los componentes de la conducta materna en la rata.** (MPOA: área preóptica medial; VTA: área tegmental ventral; BNST: núcleo del lecho de la estría terminal; cPAGvl: sustancia gris periacueductal caudal ventrolateral; SON: núcleo supraóptico; PVN: núcleo paraventricular) (Numan, 1987; Numan et al., 1997; Lonstein et al., 1998; Numan, 2007).

Las lesiones por la ablación de áreas específicas del circuito maternal provocan variados efectos sobre la respuesta maternal. Así, la lesión del área preóptica media (MPOA) bloquea el acarreo, la construcción del nido y la alimentación de las crías (Fischer, 1956; Numan, 1974; Stern y Lonstein, 2001); y su estimulación eléctrica facilita el inicio de la respuesta maternal en ratas vírgenes (Morgan et al., 1999). También las lesiones con citotóxicos como el ácido iboténico depositados en el núcleo paraventricular (PVN) incrementan la agresión maternal durante la lactancia temprana (Giovannardi et al., 1998). Mientras que las lesiones con ácido kaínico en el núcleo habenuar lateral interrumpen el patrón normal del acarreo y de la construcción del nido (Matthews-Felton et al., 1995). De la misma manera, se conoce que las lesiones del núcleo del lecho de la estría terminal (BNST) utilizando citotóxicos interrumpen el acarreo materno de las crías (Numan y Numan, 1996).



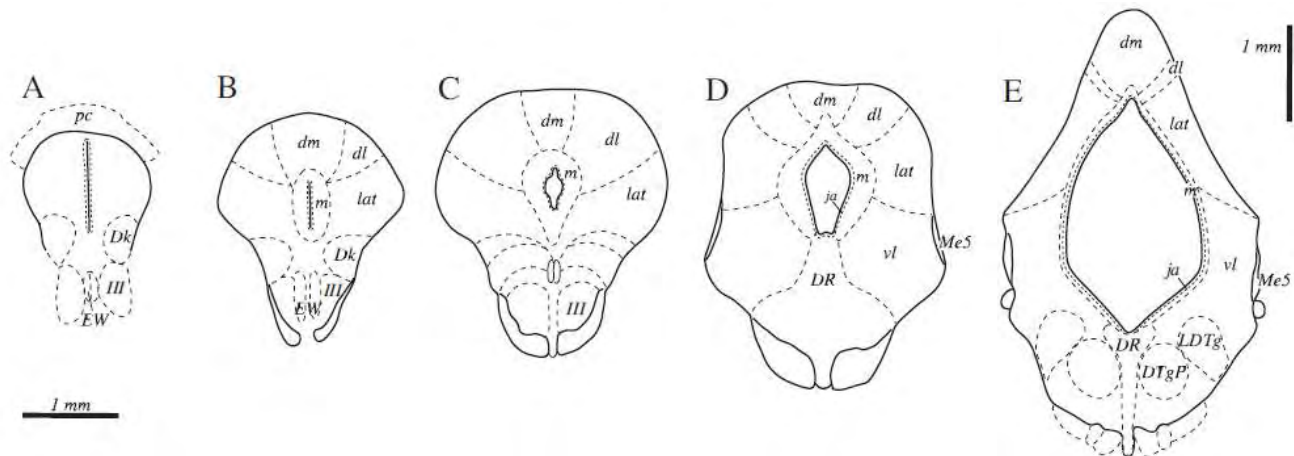
Se ha descrito que la PAG ventrolateral caudal medial, integra información sensoriomotora proveniente del arco de la columna vertebral producido durante la posición cifótica en la rata (Stern y Lonstein, 2001). De la misma forma, la expresión de las proteínas C-Fos en las neuronas de esta misma área del tallo cerebral se activa selectivamente ante el estímulo de la succión (Lonstein y Stern, 1997); por lo tanto, su lesión provoca la interrupción de la postura cifótica, bloquea el comportamiento sexual, e incrementa la agresión materna ante la presencia de intrusos en el nido (Lonstein et al., 1998; Lonstein y Stern, 1998). Asimismo, la inhibición de la actividad dopaminérgica en el núcleo arqueado y en el cuerpo estriado, interrumpen severamente el acarreo normal y el aseo de crías, pero no la posición cifótica (Keer y Stern, 1999).

Por otra parte, la administración de dopamina en el cuerpo estriado ventral provoca secreción láctea, la cual se manifiesta después de que ha ocurrido la reunión madre-cría (Hansen et al., 1993). Por el contrario, su depleción obstaculiza el acarreo espontáneo de las crías (Hansen, 1994). Finalmente, la lesión del núcleo accumbens lateral provoca deficiencias en la construcción del nido, el acarreo, y el tiempo de alimentación a las crías posiblemente por interferir con la expresión del apego madre-crías (Gingrich et al., 2000; Lee y Gammie, 2007).

En resumen, la complejidad de efectos provocados por los diferentes métodos experimentales utilizados para interferir con la respuesta maternal, revelan grandes cambios a múltiples niveles sobre estas redes neuronales que incluyen cambios directos a neuronas, al fenotipo de los neurotransmisores, a los mecanismos de membrana que regulan la excitabilidad, patrones de actividad eléctrica, conexiones entre neuronas cercanas y distantes, así como cambios en la expresión de genes que interactúan con metabolitos de hormonas esteroides sexuales. Como un todo, esta reorganización estructural modifica la plasticidad neuronal antes, durante y después del parto para permitir que se establezcan los mecanismos que regulan la expresión máxima de cada uno de los componentes de la respuesta maternal, y así promover la supervivencia y el desarrollo óptimo de la descendencia.

## 6. CIRCUITO MODULADOR DE LA POSTURA CIFÓTICA EN LA RATA; SUSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL (PAG)

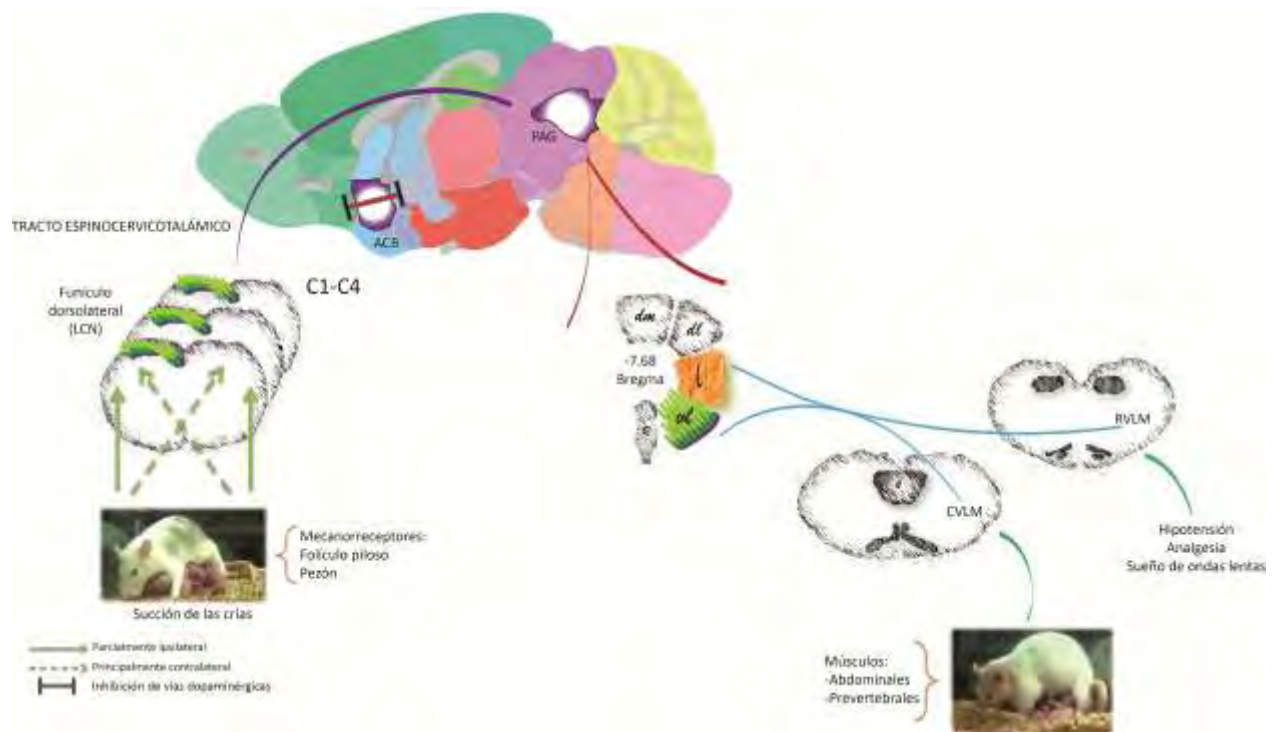
La PAG es una estructura localizada en el mesencéfalo rodeando el acueducto de Silvio y constituida por neuronas intercalares pequeñas multipolares. En dirección rostro-caudal esta área cerebral se inicia a nivel de la comisura posterior y del núcleo del III par craneal, y en su nivel más caudal termina en el núcleo tegmental dorsal (Keay y Bandler, 2004). La figura 5, muestra de izquierda a derecha, esquemas de cortes anatómicos del tallo cerebral en dirección rostro-caudal en los que se definen los límites de la PAG y los núcleos que la integran.



**Figura 5. Secciones coronales de la PAG espaciadas a 1 mm mostrando la organización radial y en columnas de los cúmulos neuronales (Paxinos, 2004).**

Entre las estructuras que regulan la postura cifótica materna, la PAG es la única zona que muestra mayor inmunomarcaje de las proteínas c-Fos después de un periodo de succión de las crías; específicamente en la porción caudal y en las columnas ventrolateral y lateral de la misma, lo cual indica que es un centro de integración que procesa señales principalmente somato sensoriales provenientes del V par craneal y de la médula espinal, que sugieren su participación en la modulación de la postura y la actividad muscular torácica y abdominal (Lonstein y Stern, 1998). También tiene interconexiones importantes con algunos componentes del sistema límbico, proyecciones directas con la médula espinal y con núcleos pre-motores autonómicos y somáticos de la médula espinal para la regulación de la emotividad, la motivación y las

respuestas autonómicas durante el estrés (Beitz, 1982; Behbehani, 1995; Stern y Lonstein, 2001). Por otra parte, las lesiones electrolíticas de la PAG reducen el tiempo de lactancia total, el inicio de la posición cifótica en el 85% de las ratas lactantes y baja de peso de las crías (26%), sin otros cambios en la conducta maternal (Lonstein y Stern, 1997; Stern y Lonstein, 2001). La PAG caudal probablemente active la cifosis materna vía de las neuronas pre-motoras de la médula espinal, ya que la estimulación sola de la PAG, no activa la musculatura necesaria para el control de la postura (Stern y Lonstein, 2001; Stern et al., 2002). De las posibles eferencias de la porción caudal y ventrolateral de la PAG (cPAGvl), a la médula espinal, la más viable para mediar la cifosis, es la que converge en el núcleo retroambiguo constituido por neuronas premotoras orientadas en dirección rostrocaudal hacia la médula caudal ventrolateral. Se conoce que esta zona da la inervación a los músculos abdominales y prevertebrales responsables de la flexión, encorvamiento del tronco y de la flexión de la cabeza respectivamente, que son expresadas por la madre durante la succión de sus crías (Stern y Lonstein, 2001; Keay y Bandler, 2004) (Véase Figura 6).



**Figura 6. Circuito neuronal que posiblemente participa en la regulación de la posición cifótica de madres lactantes.** (CVLM: médula caudal ventrolateral; RVLM: médula rostral ventrolateral) (Stern y Lonstein, 2001; Stern et al., 2002; Keay y Bandler, 2004).

La PAG posee una elaborada red de interneuronas tónicamente activas que sintetizan el neurotransmisor GABA, y de esa población alrededor del 30 al 50% se ubican a nivel caudal lateral y ventrolateral de la PAG (Williams y Beitz, 1990; Lonstein y De Vries, 2000; Salzberg et al., 2002). Del total de las interneuronas de la cPAGvl, el 61% muestra mayor activación neuronal por inmunomarcaje c-Fos posterior a la conducta maternal y contienen la enzima descarboxilasa del ácido glutámico que sintetiza el GABA (Lonstein y De Vries, 2000). Las aferencias a la PAG se activan principalmente al desinhibirse la actividad tónica GABAérgica; esto es, que para que se provoque la posición cifótica debe existir desinhibición de la actividad GABAérgica en la porción caudal y ventrolateral de la PAG por la descarga nerviosa de aferencias excitatorias desde receptores somatosensoriales activados por el hociqueo y la succión de las crías en la región peri mamaria (Behbehani et al., 1990; Behbehani, 1995).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Tomando en consideración que la desnutrición hoy día constituye un serio problema de salud en los países pobres y en los que se encuentran en vías de desarrollo como es el caso de México; que la desnutrición afecta en el corto y largo plazo particularmente a la población de niños menores de 5 años cuyos procesos del desarrollo cerebral se encuentran en plena maduración. Asimismo, que la restricción temprana de alimento provoca un marcado retraso y alteración en el desarrollo de los circuitos neuronales complejos que limitan la integración de funciones de gran plasticidad como es el caso del aprendizaje, la memoria, la atención selectiva y las funciones cognitivas que incluyen a la conducta maternal. Por otra parte, que durante la gestación y la lactancia el cerebro materno sufre notables cambios plásticos en su estructura y sus funciones, que son necesarios para que la madre pueda satisfacer las necesidades del recién nacido, y promover así su crecimiento y supervivencia en el medio ambiente. Asimismo, que dentro de los diversos componentes de la conducta maternal en ratas destaca la postura cifótica que adopta la madre durante la lactancia para la segregación en el nido, la protección, la alimentación, la termorregulación y la estimulación sensorial de las crías que promueve su crecimiento y desarrollo cerebral, y por todo lo anterior mencionado es necesario su análisis experimental. De esta manera, la interacción

madre-crías que se da durante el periodo de la lactancia, es una ventana de tiempo crucial para el desarrollo cerebral, la conducta social y las funciones cognitivas que definen el fenotipo de las actividades intelectuales del adulto.

En el presente estudio, se investigan en una primera fase los cambios en la postura cifótica materna de ratas adultas alimentadas con dieta balanceada, o con restricción pre y neonatal de alimento, después de un periodo de succión. En una segunda fase, se analizarán en la PAG los cambios en la activación neuronal a través del inmunomarcaje de las proteínas c-Fos ocurridos en los somas neuronales de la PAG. Finalmente, se evaluará el efecto de los cambios en la postura cifótica sobre el peso corporal de la siguiente generación.

## **HIPÓTESIS**

- La postura cifótica materna se atenuará en ratas adultas lactantes con restricción perinatal de alimento, después de la estimulación cutánea y la succión provocadas por sus crías recién nacidas.
- La activación de neuronas en la PAG provenientes de madres lactantes con restricción perinatal de alimento, se reducirá después de mantenerse una postura cifótica.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Cuantificar alteraciones de componentes del comportamiento maternal de ratas adultas con antecedente de desnutrición perinatal, relevantes para el desarrollo de la progenie.

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Analizar alteraciones de la posición cifótica de madres con desnutrición perinatal por la estimulación cutánea ventral por sus crías recién nacidas.

- Cuantificar la expresión de proteínas c-Fos por genes de expresión temprana activados por la posición cefálica materna, en neuronas de la PAG de madres con antecedente de desnutrición perinatal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. ANIMALES

Se utilizaron ratas hembra de la cepa Wistar (*Rattus norvegicus*) de tres meses de edad (250-300 g) y crías de camadas recién nacidas en el bioterio del Instituto de Neurobiología, Campus UNAM Juriquilla, Querétaro. Los experimentos se realizaron bajo las normas del Comité de Bioética del mismo Instituto de Neurobiología que son acordes con los *Lineamientos para el Cuidado y Uso de Mamíferos en Neurociencia e Investigación Conductual* (National Research Council, 2003). Las edades a estudiar fueron a los 4 y 12 días de la lactancia materna. Las ratas a utilizar en el estudio se mantuvieron en un cuarto a temperatura ( $24\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y humedad (50%) controladas, y bajo un ciclo luz/oscuridad de 12 h cada uno (luces a las 07:00 h), con agua y alimento (dieta 5001 de Purina). Para la cruce de animales se aparearon 2 machos con 4 hembras en una caja de plástico (50 x 60 x 20 cm<sup>3</sup>). Las hembras que al frotis vaginal mostraron espermatozoides, se separaron en cajas de plástico de maternidad individuales (50 x 30 x 20 cm<sup>3</sup>) con tapas de metal y aserrín en el piso (3cm) como material para construir el nido.

El día del parto se consideró como día 0 de edad y 24 h después en el primer día postnatal las crías se pesaron y separaron por sexo 5 hembras y 5 machos de cada camada se distribuyeron al azar entre las madres, para minimizar posibles diferencias genéticas y nutricionales, que puedan influir en los resultados experimentales. Dada la dificultad para separar por inspección las hembras de los machos, en el primer día de edad las hembras fueron reconocidas por la presencia de las líneas mamarias, y la menor separación de la distancia ano-genital (Vanderbergh, 2003).

Las madres participantes en el estudio se separaron en dos condiciones: control, C (n=28) y desnutrida, D (n=28); de éstas 16 se utilizaron únicamente para medir la

conducta maternal y 40 para el procesado de las muestras de tejido por las técnicas de inmunomarcaje de las proteínas c-Fos. (Véase Tabla 2).

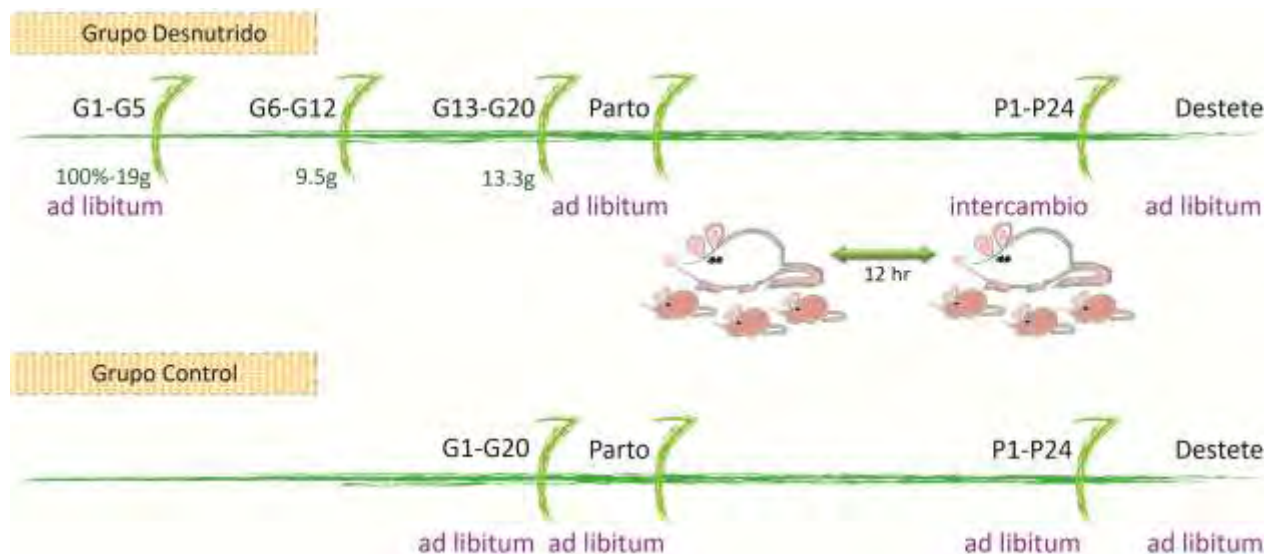
<b>Grupo Control</b>		<b>Grupo Desnutrido</b>	
Medición de la conducta maternal n=8	Días 4-12	Medición de la conducta maternal n=8	Días 4-12
Actividad neuronal cuantificada por inmunomarcaje de c-Fos n=10 n=10	Día 4 Día 12	Actividad neuronal cuantificada por inmunomarcaje de c-Fos n=10 n=10	Día 4 Día 12

**Tabla 2. Distribución del número de animales de acuerdo a la condición nutricia, edad y tratamiento histológico y conductual.**

## 2. PROCEDIMIENTOS DE ALIMENTACIÓN

La nutrición de las madres en la etapa prenatal en el grupo control fue de una dieta balanceada (LABDIET 5001, USA) administrada *ad libitum* y con acceso libre al agua; en el grupo desnutrido se le alimentó del día gestacional G0 al G5 con el 100% (19 g) de la dieta balanceada; del día G6 al G11 con el 50% (9.5 g); del día G12 al G20 con el (70%) (13.3 g) y el día G21 con el 100% (19 g) de la dieta.

En la etapa postnatal ambos grupos de madres tuvieron una dieta balanceada administrada *ad libitum* y con acceso libre al agua. Las crías del grupo control permanecieron 12 h con la madre y 12 h con una madre nodriza lactante, que fue una hembra que pariera el mismo día que la madre o con un día de diferencia. Por lo tanto, tuvieron libre acceso a la leche materna las 24 h del día. Las crías del grupo desnutrido permanecieron 12 h con su propia madre lactante, y posteriormente fueron intercambiadas por una madre nodriza, la cual fue sometida a la ligadura de los doce conductos galactóforos, durante las 12 h restantes del día. El esquema de alimentación postnatal en ambos grupos se llevó a cabo del día 1 al 24 de edad (Ver Figura 7). La cirugía de la ligadura de los conductos galactóforos maternos se realizó bajo anestesia general en el día 1 postnatal de las crías, con hilo de seda subcutáneo permitiendo la succión de las crías después de la recuperación de la madre lactante. Este procedimiento minimiza la privación sensorial de las crías asociada al método de restricción de alimento (Lynch, 1976).



**Figura 7. Paradigma de desnutrición perinatal utilizado en el estudio.**

Las crías sometidas a desnutrición perinatal se dejaron crecer hasta que alcanzaron la madurez sexual para tener sus propias crías. La alimentación en la etapa pre y postnatal fue una dieta balanceada administrada *ad libitum* y con acceso libre al agua.

### 3. DESARROLLO FÍSICO Y SOMATOMETRÍA

Con el propósito de evaluar los efectos de la desnutrición perinatal en el crecimiento físico de las crías (F0) se registraron los pesos cerebrales el día del sacrificio, es decir al día 4 y 12 de lactancia de las crías, con una n=16, para cada edad, en dos condiciones nutricias.

Otro indicador del desarrollo físico que se utilizó para las crías fue la evaluación del peso corporal de las crías de madres con D (F1) y la diferencia de los pesos de las crías F1 pre y post prueba conductual, en el día 4 y 12 postnatal, con el fin de valorar la ingesta de alimento de F1, en una muestra de n=97 animales respectivamente.

Como índice de crecimiento y desarrollo se utilizaron mediciones precisas de las dimensiones corporales, desde el día 5 de nacimiento y cada 5 días hasta el día 30, y los días 40, 50, 60, 70 y 90, con una n=23 en cada condición nutricia. Estos animales sólo fueron utilizados con este propósito, para evitar las interacciones de la



manipulación constante en las pruebas conductuales o de inmunomarcaje. Se midieron los siguientes parámetros:

- Peso corporal (g)
- Longitud naso-occipital (cm): de la parte más rostral de la cabeza hasta el inicio de las vértebras cervicales
- Longitud naso-coccígea (cm): de la parte más rostral de la cabeza hasta el inicio de las vértebras coccígeas
- Longitud de las falanges, metatarso y tarso unilateral derecho (cm): corresponde a la suma de los tres componentes
- Longitud de la cola (cm): medición sobre la piel de las vértebras coccígeas
- Longitud del eje bitemporal (cm): medición desde el conducto auricular externo izquierdo al derecho siguiendo la línea interaural
- Talla (cm): es la suma de la longitud naso-coccígea y la longitud de la cola

#### **4. PRUEBAS CONDUCTUALES**

La evaluación de los componentes de la conducta maternal (F0) y de la postura cifótica se realizaron los días 4 y 12 de lactancia, con una n=8 por grupo (C y D). La conducta fue grabada con cámara digital (Sony, CX405) en un cuarto con características de luz roja y aislamiento acústico.

El día de la evaluación, se valoró la calidad del nido que presentaban en ese momento (07:00 am). Se asignó una calificación de 3 para un nido redondeado bien construido, de 2 para un nido semi-construido con una o dos crías fuera de éste y 1 al nido destruido. Posteriormente se separaron a las madres de las crías, las primeras se quedaron en su caja habitación y se colocaron en el cuarto de evaluación, aislado de otras madres lactantes, y las crías (F1) se colocaron en un recipiente con aserrín y luz roja, para que mantuvieran una temperatura alrededor de 32°C. Minutos antes de comenzar a grabar, se pesaron a las crías para confirmar la ingesta de leche y se registró a distancia su temperatura para no alterar su conducta con un termómetro laser.

Después de 4 h de separación se inició la grabación (11:00 h) de la respuesta maternal, retirando momentáneamente a la madre de su caja habitación y esparciéndose a las crías por toda la caja. Enseguida, se regresó a la madre a su caja de crianza, grabándose la conducta maternal durante 1 h. Una vez terminada la prueba se registró nuevamente el peso de las crías y su temperatura.

Los criterios que se utilizaron para evaluar la duración, frecuencia y latencia de los componentes de la respuesta maternal en las grabaciones fueron definidos como sigue (Stern y Johnson 1990):

Conductas maternas:

- Acarreo: corresponde al transporte de las crías por la madre hasta el nido
- Nido: construcción materna de un nido con aserrín para albergar a las crías
- Lamido anogenital: lamido materno dirigido a la zona anogenital de las crías
- Sobre crías: postura materna activa encima de las crías
- Cifosis baja: postura materna inactiva sobre crías sin estiramiento de las extremidades
- Cifosis alta: postura materna sobre las crías estirando las extremidades con ventroflexión y arqueamiento de la columna vertebral
- Sobre crías y lamido: sumatoria de la duración de ambos componentes
- Cifosis parcial: posición materna arqueando la columna dorsal sin soporte en dos o más extremidades, seguido de la cifosis alta
- Prono: posición materna sobre las crías sin el soporte de los cuatro miembros
- Supino: inmovilización materna donde lacta de costado a las crías
- Acceso: reacomodo postural de la madre lactando a las crías
- Reacomodo: acarreo de las crías dentro del nido
- Lactancia total: sumatoria del lamido anogenital, sobre crías, cifosis baja, cifosis alta, cifosis parcial, prono, supino y acceso

Conductas no maternas:

- Bipedestación: exploración materna al ambiente en 2 ó 4 patas fuera del nido

- Auto lamido: auto aseo corporal de la madre

## 5. INMUNOHISTOQUÍMICA

Para evaluar la actividad neuronal durante la conducta maternal de las células de la PAG, se utilizó la técnica de inmunomarcaje de la proteína c-Fos. Los días en que se efectuó fueron el día 4 y 12, con una n=5 para cada edad, N=20 para el grupo C y N=20 para el grupo D. Los grupos C y D se dividieron en dos módulos, un grupo con estimulación maternal N=10 y sin estimulación maternal N=10, respectivamente para cada condición. Para eliminar la activación residual de c-Fos en el circuito maternal causado por la camada, se separaron a las madres de sus crías durante 24 h iniciando a las 11:00 h del día 3 ó 11 postnatal respectivamente. La madre permaneció en su caja habitación, mientras que las crías fueron colocadas con una madre nodriza del mismo día de lactancia, durante 20 h. Cuatro horas antes de la evaluación, las crías fueron removidas de la madre nodriza y se colocaron en una incubadora ( $32 \pm 1^\circ\text{C}$ ), mientras que las madres fueron colocadas en el cuarto de conducta para su habituación. Minutos antes de la prueba se tomó la temperatura de las crías, para comprobar que se encontraran a la temperatura del nido y se les tomó el peso corporal.

Al término de las 24 h, se esparcieron las crías en la caja habitación y se esperó 90 minutos para el sacrificio. Los 90 minutos fueron contabilizados a partir del inicio de la postura cifótica materna. Este para el caso de los grupos con estimulación (con crías); y en el caso de los grupos sin estimulación (sin crías) únicamente se esperó a la conclusión de las 24 h para el sacrificio.

Para la obtención del tejido cerebral, los animales fueron anestesiados con uretano (1g/kg), perfundidas por el ventrículo izquierdo del corazón con solución salina al 0.9%, y posteriormente fijados con paraformaldehído al 4%. Se removieron los cerebros y se dejaron 24 h en paraformaldehído al 4% y colocados después en una solución de PBS/sucrosa al 30% a  $4^\circ\text{C}$  hasta su procesamiento. Se seccionó el cerebro en rebanadas de 50  $\mu\text{m}$  en el plano coronal y se almacenaron a  $4^\circ\text{C}$  en PBS (pH 7.4) por un periodo no mayor a 4 semanas (ver Anexo A para más detalles).

Se utilizaron 5 cortes por animal por grupo experimental para el análisis de inmunomarcaje, a nivel aproximado de -7.56 a 8.04 mm de Bregma (Paxinos y Watson, 2007), el cual correspondería a un nivel caudal de la PAG, justo antes de la aparición de la superficie externa del colículo dorsolateral inferior, donde se ha observado mayor expresión de c-Fos debida a la succión (Lonstein y Stern, 1997a, 1997b).

Las áreas de interés de estudio fue la columna ventrolateral de la PAG. Se utilizó el objetivo de 10x (Leica DM750) para la obtención de las fotografías. Para la evaluación del número de células positivas al inmunomarcaje se utilizó el programa ImageJ en el cual se dividió a la PAG en rectángulos, 10 de 150 x 450  $\mu\text{m}^3$  para la PAG ventrolateral, el cual abarca el área de las columnas casi en su mayoría. El análisis se realizó de manera bilateral (izquierda y derecha) para la columna ventrolateral.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó el programa estadístico STATISTICA versión 7.0 para el análisis de los resultados. Los valores de peso cerebral de las madres (F0) y las diferencias del peso corporal de F1 se obtuvieron a partir de una prueba t de Student, para las edades de 4 y 12 postnatales.

Los resultados obtenidos de la somatometría de F0, los cuales constan de 7 tipos de mediciones (peso corporal, talla, eje bitemporal, longitud naso-occipital, longitud nasococcígea, longitud de las falanges, metatarso y tarso y longitud de la cola), se analizaron por medio de una prueba de ANOVA de 2 vías: 2 condiciones nutrimentales (C y D) x 11 edades (5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70 y 90 días). El nivel mínimo de significación fue de un valor de  $p < 0.05$ . Se empleó una prueba *post hoc* de Tukey para valorar las diferencias significativas entre los grupos en días particulares.

Los valores de peso corporal de las crías de madres con D (F1) y construcción del nido se compararon al utilizar una prueba de ANOVA de 2 vías: dos condiciones nutrimentales, control (C) y desnutridos (D) x 2 edades (4 y 12 postnatal). Se empleó una prueba *post hoc* de Tukey para valorar las diferencias significativas entre los grupos.

Los resultados obtenidos de las pruebas conductuales de las madres los cuales constan de 15 tipos de conducta maternal (cifosis alta, cifosis baja, sobre crías, cifosis parcial, prono, supino, lamido anogenital, sobre crías y lamido, acceso, lactancia total, acarreo, construcción del nido, reacomodo, auto lamido y bipedestación), se analizaron por medio de una prueba de ANOVA de 2 vías: 2 condiciones nutrimentales (C y D) x 2 edades (4 y 12 postnatal). El nivel mínimo de significación fue de un valor  $p < 0.05$ . Se empleó una prueba *post hoc* de Fisher para valorar las diferencias significativas entre los grupos.

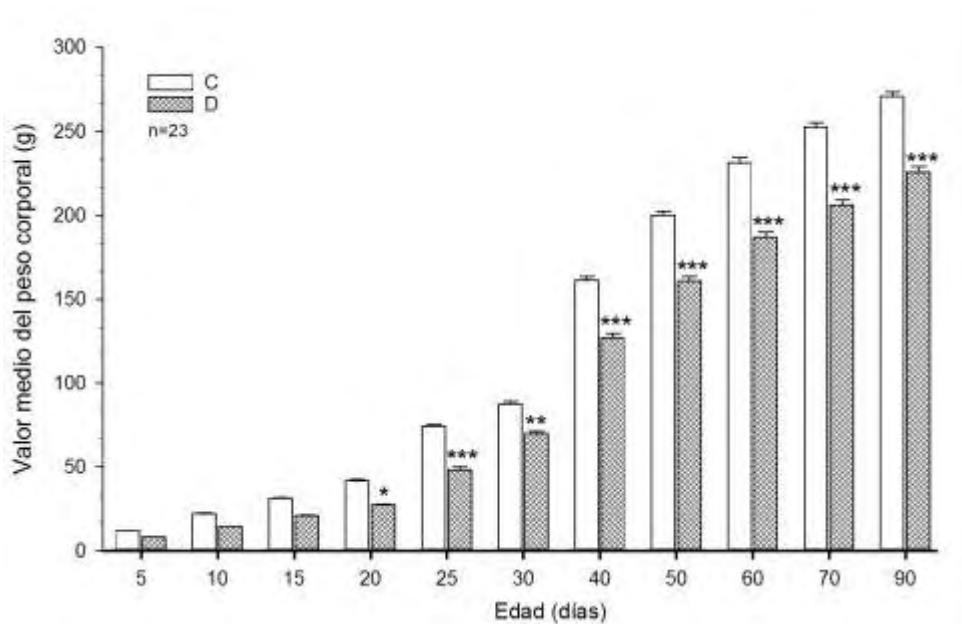
Los parámetros que se obtuvieron del análisis para c-Fos de las células de la cPAGvl se analizaron con una ANOVA de 3 vías: 2 condiciones nutrimentales (C y D) x 2 edades (4 y 12 postnatal), x 2 estímulos (con crías y sin crías). El nivel mínimo de significación fue de un valor  $p < 0.05$ . Se emplearon pruebas *post hoc* de Tukey para valorar las diferencias significativas entre los grupos.

## **RESULTADOS**

### **1. DESARROLLO FÍSICO Y SOMATOMETRÍA**

#### **1.1. PESO CORPORAL (G)**

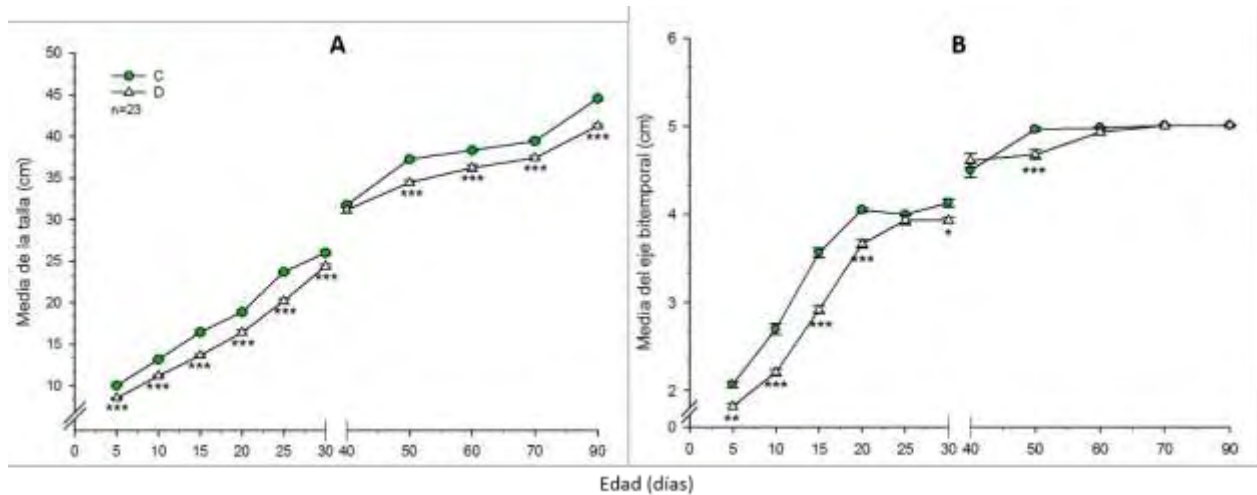
A través del paradigma de desnutrición se evaluó el impacto de las deficiencias calóricas por la restricción alimentaria sobre el crecimiento y desarrollo de las crías a lo largo del tiempo, hasta alcanzar su madurez sexual (90 días). Los resultados obtenidos indican que, para el grupo desnutrido, el peso corporal se vio disminuido a lo largo de su vida,  $F_{(1,44)}=627.94$ ,  $p=0.00001$  debidas a la condición de nutrición y por la edad  $F_{(1,44)}=3715.32$ ,  $p=0.00001$  (Figura 8).



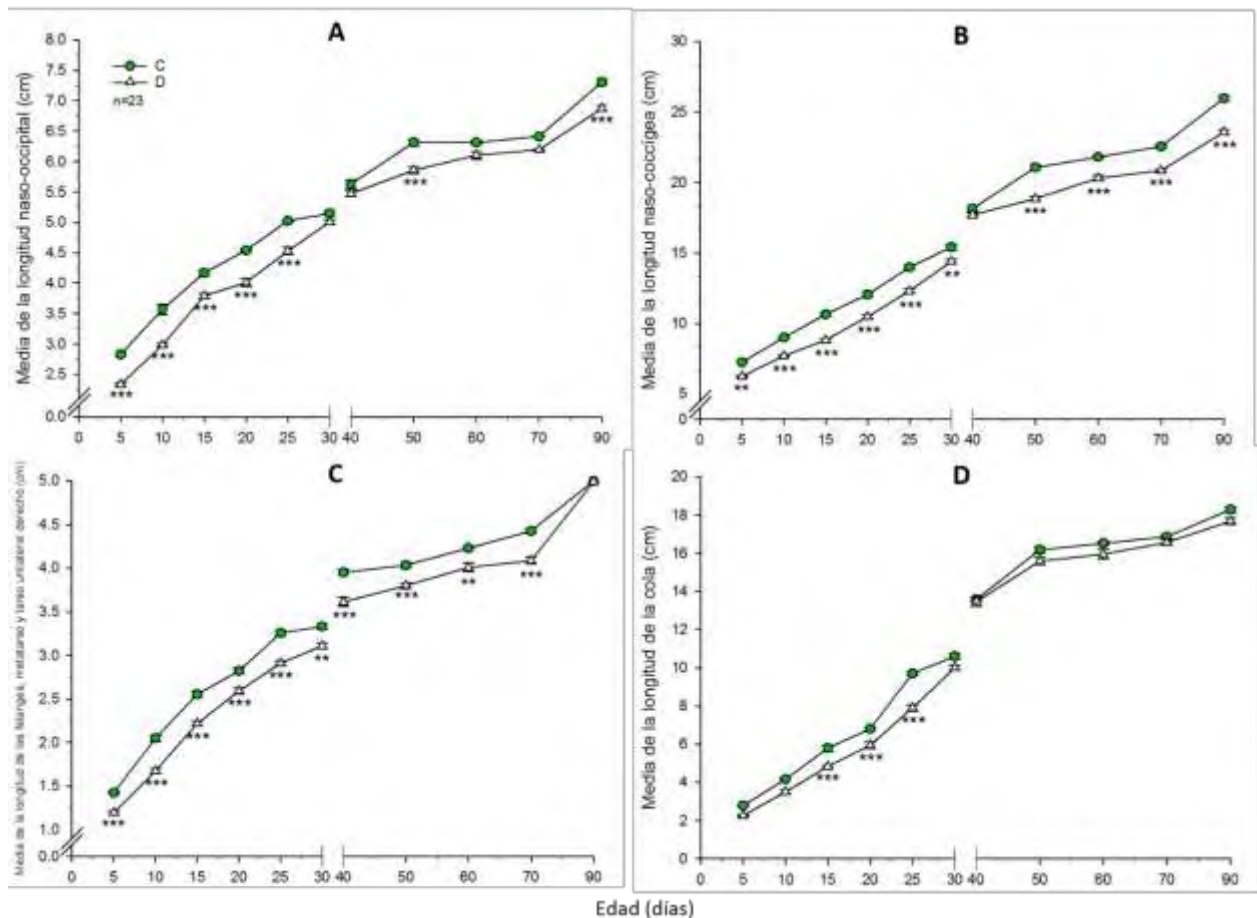
**Figura 8. Pesos de las crías durante el desarrollo (Media  $\pm$  EEM).** Nótese el incremento gradual del peso corporal con la edad en ambos grupos, con valores reducidos en el grupo D, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  \*\*\* $p < 0.001$ .

## 1.2. LONGITUDES CORPORALES (CM)

Se midió la longitud de la talla y se encontró una reducción significativa que se mantuvo hasta los 90 días de edad, debidas a la dieta,  $F_{(1,44)}=613.5$ ,  $p=0.00001$  y a la edad  $F_{(1,44)}=5463$ ,  $p=0.00001$  (Fig. 9A). En el caso del eje bitemporal, hubo reducción en el grupo desnutrido en los días 5 al 20, 30 y 50,  $F_{(1,44)}=184.4$ ,  $p=0.00001$  por la nutrición y por la edad  $F_{(1,44)}=1248.2$ ,  $p=0.00001$  (Figura 9B). De igual manera, se observaron reducciones en las longitudes para el grupo desnutrido; la longitud naso-occipital presentó diferencias de los días 5 al 30, 50 y 90,  $F_{(1,44)}=335.1$ ,  $p=0.00001$  por la dieta y por la edad  $F_{(1,44)}=1594.3$ ,  $p=0.00001$  (Fig. 10A). La longitud naso-coccígea tuvo diferencias en todos los días menos en el 40,  $F_{(1,44)}=476$ ,  $p=0.00001$  por la dieta y por la edad  $F_{(1,44)}=3312.9$ ,  $p=0.00001$  (Fig. 10B). Para el caso de la longitud de las falanges, metatarso y tarso hubo diferencias a lo largo del crecimiento hasta los 70 días,  $F_{(1,44)}=360.5$ ,  $p=0.00001$  por la nutrición y  $F_{(1,44)}=2483.2$ ,  $p=0.00001$  por la edad (Fig. 10C). La longitud de la cola, fue el que presentó menos diferencias significativas, únicamente para los días 15, 20 y 25 de edad,  $F_{(1,44)}=168.8$ ,  $p=0.00001$  por la dieta y  $F_{(1,44)}=3143$ ,  $p=0.00001$  por la edad (Figura 10D).



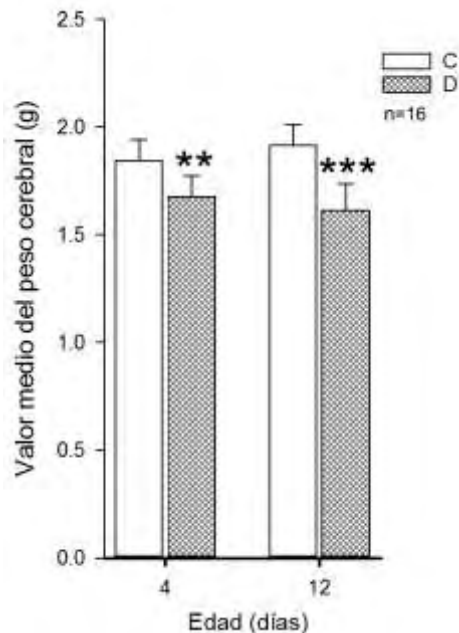
**Figura 9. Medias ( $\pm$  EEM) de la longitud talla (A) y del eje bitemporal (B) de ratas en desarrollo.** Nótese el incremento de los valores con la edad y la reducción significativa en la mayoría de las mediciones obtenidas en el grupo D, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .



**Figura 10. Medias ( $\pm$  EEM) de la longitud naso-occipital (A), naso-coccígea (B), de las falanges, metatarso y tarso (C) y cola (D), de ratas en desarrollo.** Nótese el incremento de los valores con la edad y la reducción significativa en la mayoría de las mediciones obtenidas en el grupo D, \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

### 1.3. PESO CEREBRAL (G)

Asimismo, en la diferencia de los pesos cerebrales hubo una reducción significativa en las madres con D, en ambos días de la evaluación 4 y 12 de lactancia,  $t_{(14)}=-3.40$ , ( $p<0.01$ ) y  $t_{(14)}=-5.32$ , ( $p<0.001$ ), respectivamente. (Figura 11).



**Figura 11. Peso cerebral de las madres con D en los días 4 y 12 postparto (Media  $\pm$  DEM).** \*\* $p<0.01$ . \*\*\* $p<0.001$ .

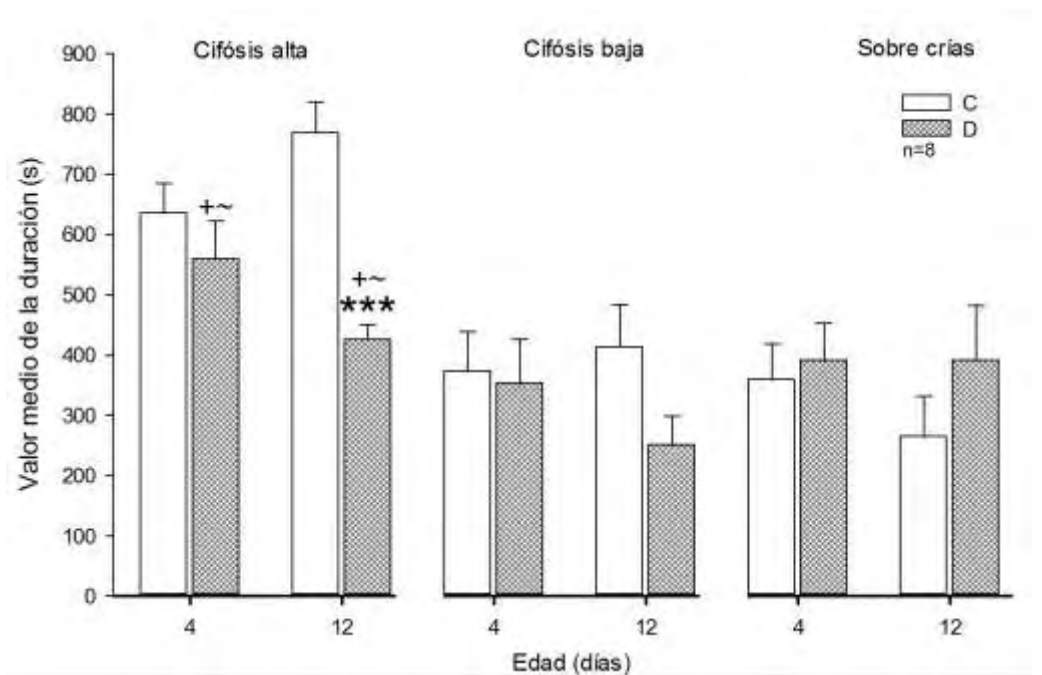
## 2. PRUEBAS CONDUCTUALES

### 2.1. DURACIÓN DE LOS COMPONENTES DE LA CONDUCTA MATERNAL (S)

La desnutrición crónica realizada en varios modelos animales, por lo general resulta en deficiencias en los procesos de organización neuronal básicos (Morgane et al., 1993). Estos insultos neuronales, alteran las capacidades de plasticidad estructural del cerebro, tanto en términos de vías como en la reorganización de circuitos y, especialmente, por los cambios en la eficiencia sináptica (Susser et al., 1996; Glantz et al., 2000). En esta investigación, se observó que la desnutrición temprana en las madres lactantes produjo disminución significativa en la duración de la postura cifótica alta en el día 12,  $F_{(1,14)}=13.1868$ ,  $p=0.0027$  debidas a la condición de nutrición, mientras

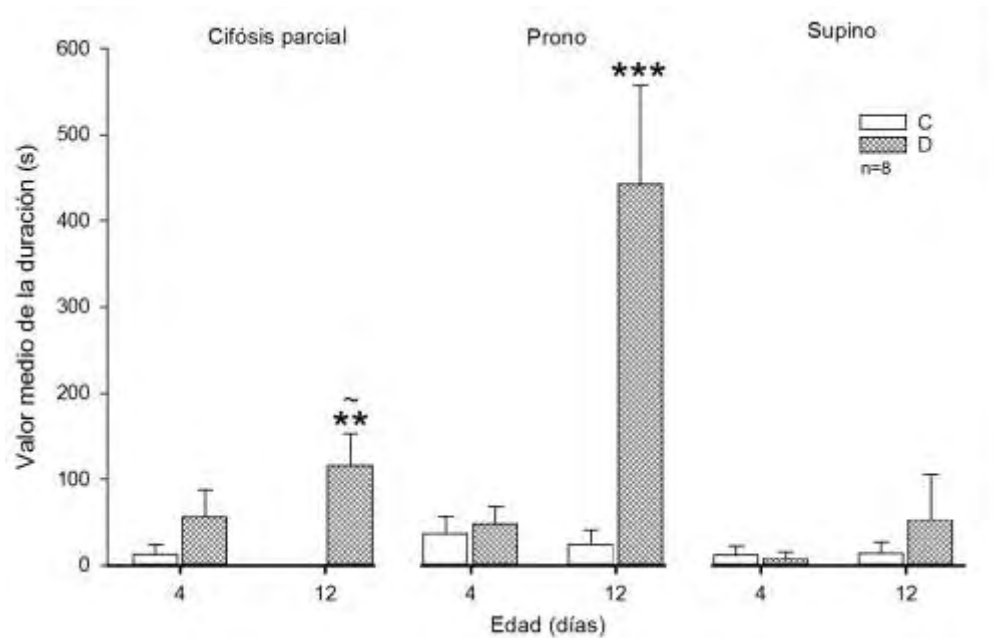


que otras variantes de la cifosis, como la cifosis baja y la postura activa sobre las crías, se mantuvieron con poca variación en los días 4 y 12 de lactancia (Figura 12). En el análisis *post hoc* de la postura cifótica alta, se encontraron diferencias entre mismos grupos con respecto a la edad ( $p < 0.05$ ) D4 vs. D12 y C4 vs. C12, y diferencias entre edades y grupos diferentes ( $p < 0.01$ ) D4 vs. C12 y D12 vs. C4.

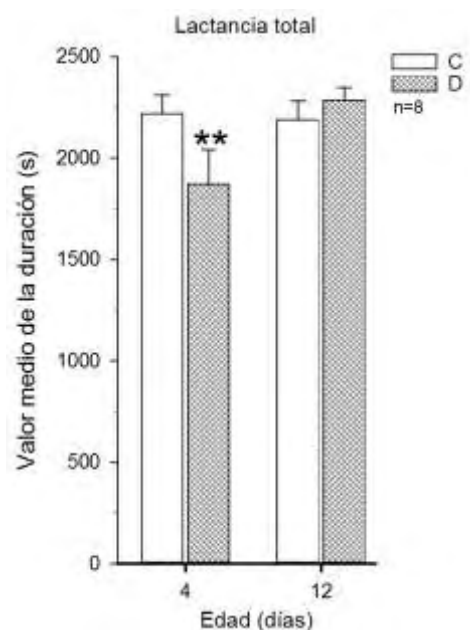


**Figura 12. Componentes de la conducta maternal durante 60 min de interacción madre cría en los días 4 y 12 postparto (Media  $\pm$  EEM).** Nótese que en la cifosis alta se redujeron los valores del grupo D vs C, \*\*\* $p < 0.001$ . Véase otras comparaciones, + $p < 0.05$  D4 vs. D12 y C4 vs. C12, ~ $p < 0.01$  D4 vs. C12 y D12 vs. C4.

De igual manera se distinguieron conductas anormales en el grupo desnutrido, optándose por posturas no convencionales como cifosis parcial y prono, solamente en el día 12, debidas a la dieta,  $F_{(1,14)}=7.6212$ ,  $p=0.0153$ ,  $F_{(1,14)}=13.5081$ ,  $p=0.0024$ , sin efecto en la postura supina (Figura 13). El análisis *post hoc* indicó diferencias entre edades y grupos diferentes para la cifosis parcial ( $p < 0.01$ ) D12 vs. C4. Asimismo, se observó una disminución en la duración de la lactancia total únicamente para el día 4 para el grupo D (Figura 14),  $F_{(1,14)}=6.127$ ,  $p=0.0267$  debido a la dieta. No se encontraron diferencias en la interacción, por el análisis *post hoc*.



**Figura 13. Componentes de la conducta maternal durante 60 min de interacción madre cría en los días 4 y 12 postparto (Media  $\pm$  EEM).** La cifosis parcial y prono del grupo D se incrementaron significativamente en los días 12 de lactancia vs los controles. \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , ~ $p < 0.01$  D12 vs. C4.



**Figura 14. Promedio de los componentes de la duración de la postura cifótica durante 60 min de interacción madre cría en los días 4 y 12 postparto (Media  $\pm$  EEM).** El análisis longitudinal de las muestras indica reducción significativa sólo en el día 4 para el grupo D, \*\*\* $p < 0.001$ .

A su vez, se observó que la desnutrición provocó efectos negativos sobre la duración del lamido anogenital y el componente sobre crías y lamido en el día 4,  $F_{(1,14)}=10.9619$ ,  $p=0.0051$ , sobre crías y lamido,  $F_{(1,14)}=5.9322$ ,  $p=0.0288$ , respectivamente, debidas a la nutrición. Y tuvo efectos contrarios la duración del acceso en el día 12, en el grupo desnutrido viéndose aumentado,  $F_{(1,14)}=9.4478$ ,  $p=0.0082$ , por la dieta (Tabla 3). El análisis *post hoc* mostró diferencias entre edades y grupos diferentes ( $p<0.05$ ) D4 vs. C12 para el lamido anogenital y ( $p<0.05$ ) D12 vs. C4, para el lamido anogenital y el acceso, debidas a la condición de nutrición. En la Tabla 3, se presenta un resumen de la duración de los componentes de la conducta maternal.

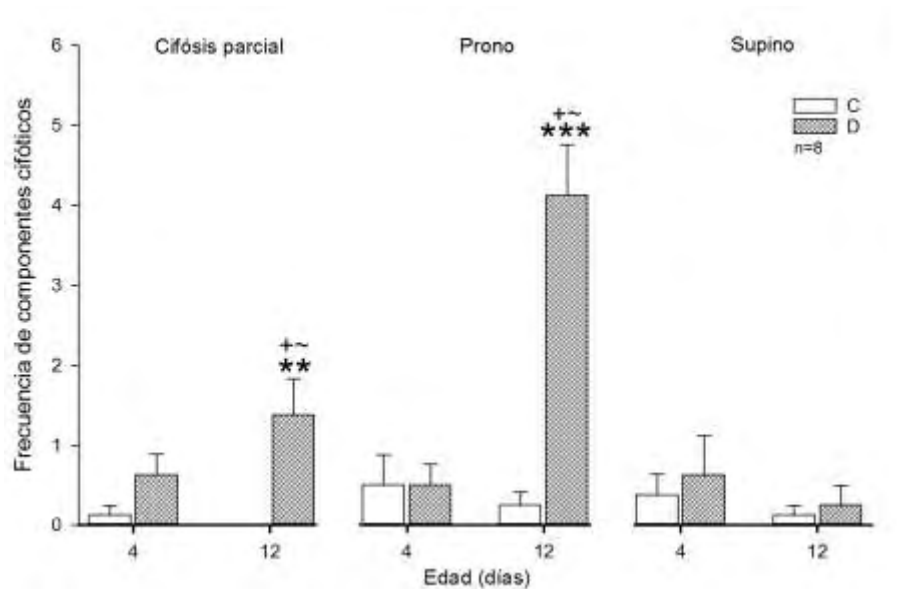
Duración (s)	Día 4		Día 12	
	Control	Desnutrido	Control	Desnutrido
Cifosis alta	635 ± 48 <sup>b</sup>	559 ± 63 <sup>ac</sup>	768 ± 50 <sup>***</sup>	424 ± 25 <sup>d</sup>
Cifosis baja	372 ± 66	352 ± 73	412 ± 70	250 ± 49
Sobre crías	358 ± 60	391 ± 61	264 ± 66	390 ± 92
Lamido anogenital	759 ± 60 <sup>**c</sup>	369 ± 76	681 ± 60	532 ± 99 <sup>d</sup>
Sobre crías y lamido	1118 ± 31 <sup>**</sup>	760 ± 99	946 ± 65	922 ± 81
Cifosis parcial	12 ± 12	55 ± 31	0 ± 0 <sup>**</sup>	115 ± 37 <sup>d</sup>
Prono	36 ± 20	47 ± 20 <sup>a</sup>	24 ± 17 <sup>***</sup>	441 ± 115 <sup>d</sup>
Supino	11 ± 11	7 ± 7	13 ± 13	52 ± 52
Acceso	31 ± 11	63 ± 15	23 ± 9 <sup>**</sup>	75 ± 19 <sup>d</sup>
Total lactancia	2218 ± 92 <sup>**</sup>	1869 ± 173 <sup>ac</sup>	2189 ± 91	2282 ± 63
Acarreo	58 ± 32	33 ± 9	46 ± 11	58 ± 14
Construcción del nido	122 ± 31	152 ± 38 <sup>a</sup>	80 ± 17	39 ± 20 <sup>d</sup>
Reacomodo	4 ± 3	19 ± 10 <sup>c</sup>	0 ± 0	7 ± 6
Autolamido	54 ± 22	68 ± 27	68 ± 22	50 ± 15
Bipedestación	629 ± 77	871 ± 172	629 ± 73	575 ± 55

**Tabla 3. Duración (Media ± EEM) de la conducta maternal durante 60 min de interacción madre-cría.** n=8, \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ . Véase otras comparaciones entre grupos, a: D4 vs. D12, b: C4 vs. C12, c: D4 vs. C12, d: D12 vs. C4,  $p<0.05$ .

## 2.2. FRECUENCIA DE LOS COMPONENTES DE LA CONDUCTA MATERNAL

Los efectos de la desnutrición sobre la frecuencia de los componentes de la conducta maternal se vieron altamente marcados para la cifosis parcial y pronó, incrementándose sólo en el día 12,  $F_{(1,14)}=9.4311$ ,  $p=0.0082$  y  $F_{(1,14)}=33.1379$ ,  $p=0.00001$ , sin efecto en la postura supina debidas a la dieta (Figura 15), consistente con los datos de la duración. El análisis *post hoc* mostró diferencias entre mismos grupos con respecto a la edad

( $p < 0.05$ ) D4 vs. D12 y diferencias entre edades y grupos diferentes ( $p < 0.01$ ) D12 vs C4, para ambas conductas.



**Figura 15. Frecuencia de los componentes de la respuesta cifótica materna en los días 4 y 12 de lactancia (Media ± EEM).** Nótese que en el grupo de las madres D se incrementó la frecuencia de cifosis parcial y prono en el día 12 vs sus controles \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . Ver otras comparaciones, + $p < 0.05$  D4 vs. D12, ~ $p < 0.01$  D12 vs. C4.

El acceso en el día 12, se vio disminuido en el grupo desnutrido,  $F_{(1,14)}=14.2916$ ,  $p=0.0020$ , debidas a la nutrición. En la Tabla 4 se presenta un resumen de la frecuencia sobre varios componentes de la conducta materna, donde se describen otras comparaciones estadísticas.

Frecuencia	Día 4		Día 12	
	Control	Desnutrido	Control	Desnutrido
Cifosis alta	3.88 ± 0.60	4.88 ± 0.83	5.50 ± 0.68	4.63 ± 0.32
Cifosis baja	3.75 ± 0.67	3.88 ± 1.25	4.10 ± 0.54	3.38 ± 0.49
Sobre crías	12.25 ± 1.93	12.00 ± 2.22	7.80 ± 1.41	12.25 ± 1.95 <sup>d</sup>
Lamido anogenital	10.13 ± 1.10	5.30 ± 1.28 <sup>a</sup>	9.30 ± 1.19	12.50 ± 2.01
Cifosis parcial	0.13 ± 0.13	0.63 ± 0.26 <sup>a</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>**</sup>	2.00 ± 0.46 <sup>d</sup>
Prono	0.50 ± 0.37	0.50 ± 0.26 <sup>a</sup>	0.25 ± 0.23 <sup>***</sup>	4.13 ± 0.63 <sup>d</sup>
Supino	0.38 ± 0.26	0.63 ± 0.49	0.12 ± 0.18	0.25 ± 0.25
Acceso	1.38 ± 0.46	1.75 ± 0.31 <sup>a</sup>	0.62 ± 0.37 <sup>***</sup>	3.75 ± 0.61 <sup>d</sup>
Acarreo	4.00 ± 0.82 <sup>b</sup>	3.50 ± 0.94 <sup>ac</sup>	7.87 ± 1.20	8.25 ± 1.93 <sup>d</sup>
Construcción del nido	8.00 ± 1.91	6.88 ± 1.20	4.12 ± 0.98	3.00 ± 1.46 <sup>d</sup>
Reacomodo	1.25 ± 0.83	2.13 ± 0.91 <sup>c</sup>	0.00 ± 0.00	0.88 ± 0.74
Autolamido	2.13 ± 0.54	2.63 ± 0.73	2.12 ± 0.29	2.75 ± 0.52
Bipedestación	12.50 ± 1.61	14.88 ± 2.33	13.50 ± 1.30	13.38 ± 1.98

**Tabla 4. Frecuencia (Media ± EEM) de la conducta maternal durante 60 min de interacción madre-cría.** n=8, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, a: D4 vs. D12, b: C4 vs. C12, c: D4 vs. C12, d: D12 vs. C4, p<0.05.

### 2.3. LATENCIA DE LOS COMPONENTES DE LA CONDUCTA MATERNAL (S)

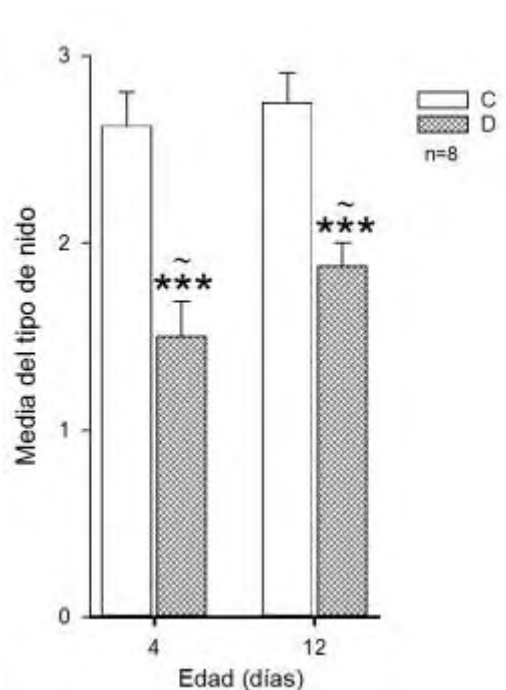
Para el caso de la latencia, no se observaron diferencias significativas entre el grupo experimental y el grupo desnutrido. Sin embargo, a través del análisis *post hoc* se observaron diferencias entre mismos grupos y entre diferentes edades y grupos (p<0.05) (Tabla 5).

Latencia (s)	Día 4		Día 12	
	Control	Desnutrido	Control	Desnutrido
Cifosis alta	1227 ± 136	1659 ± 250 <sup>ac</sup>	547 ± 43	733 ± 188 <sup>d</sup>
Cifosis baja	1621 ± 199	1937 ± 266 <sup>ac</sup>	1034 ± 254	938 ± 220 <sup>d</sup>
Hover over	359 ± 64	492 ± 110	370 ± 125	257 ± 67
Lamido anogenital	347 ± 55	713 ± 204 <sup>a</sup>	421 ± 140	267 ± 87
Cifosis Parcial A	240 ± 240	1192 ± 467 <sup>c</sup>	0 ± 0	924 ± 330
Prono	459 ± 313	733 ± 374	660 ± 432	1071 ± 261
Supino	505 ± 347	566 ± 391	313 ± 313	170 ± 170
Bout	906 ± 349	1676 ± 276 <sup>c</sup>	670 ± 306	1179 ± 187
Acarreo	386 ± 201	396 ± 295	284 ± 157	732 ± 198
Construcción del nido	566 ± 201	864 ± 347	932 ± 226	533 ± 248
Reacomodo	564 ± 383	225 ± 127	0 ± 0	231 ± 214
Autolamido	293 ± 83	371 ± 110	621 ± 271	850 ± 312
Bipedestación	69 ± 10 <sup>b</sup>	79 ± 14 <sup>ac</sup>	42 ± 4	34 ± 1 <sup>d</sup>

**Tabla 5. Latencia (Media ± EEM) de la conducta maternal durante 60 min de interacción madre-cría.** n=8, a: D4 vs. D12, b: C4 vs. C12, c: D4 vs. C12, d: D12 vs. C4, p<0.05.

## 2.4. CONSTRUCCIÓN DEL NIDO

La evaluación de la construcción del nido se realizó antes de la separación de las crías y en el grupo desnutrido hubo una disminución en la construcción de éste, tanto en el día 4 como en el día 12, teniéndose así un nido semi-construido o amorfo,  $F_{(1,14)}=38.9565$ ,  $p=0.00001$  (Figura 16). En el análisis *post hoc* se encontraron diferencias entre diferentes edades y grupos ( $p<0.001$ ) D4 vs. C12 y ( $p<0.01$ ) D12 vs. C4.

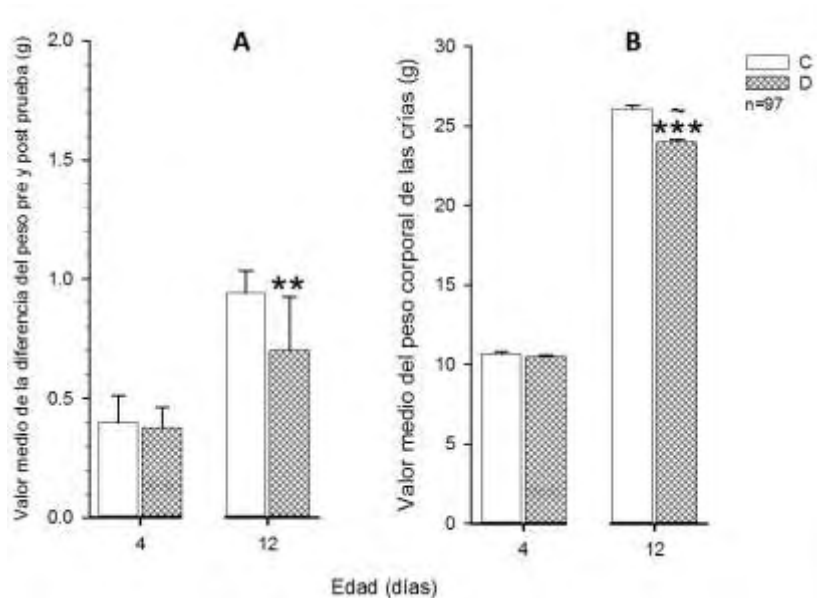


**Figura 16. Evaluación del nido pre-prueba.** 1: sin nido, 2: nido semi-construido, 3: nido bien construido en los días 4 y 12 de lactancia,  $***p<0.001$ ,  $\sim p<0.001$  D4 vs. C12 y  $p<0.01$  D12 vs. C4. Nótese la disminución en la construcción del nido en el grupo D en los 2 días del estudio.

## 2.5. PESO CORPORAL DE F1

Se midió la diferencia de ganancia de peso con el fin de comprobar la ingesta de leche durante la lactancia, antes y después de la prueba, y el grupo desnutrido tuvo una ganancia de peso menor que las crías de los controles en el día 12  $t_{(14)}=-2.76$ ,  $**p<0.01$  (Figura 17A). Además se midió el peso corporal de las crías de madres con desnutrición perinatal, el cual disminuyó sólo en el día 12  $F_{(1,192)}=31.92$ ,  $p=0.00001$ , debido a la dieta

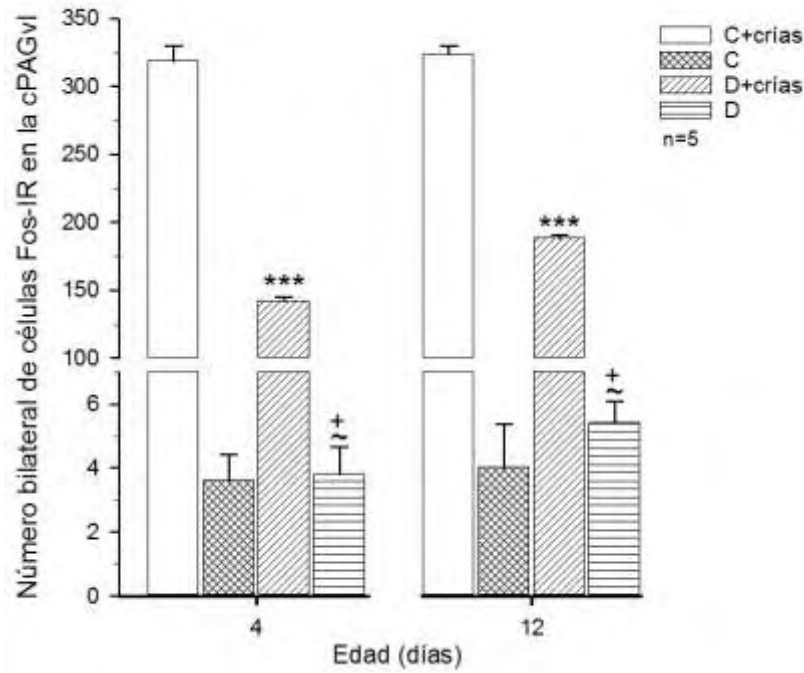
(Figura 17B). El análisis *post hoc* mostró diferencias significativas entre mismos y grupos ( $p < 0.001$ ) D4 vs. D12 y entre diferentes edades y grupos ( $p < 0.001$ ) D4 vs. C12 y D12 vs. C4.



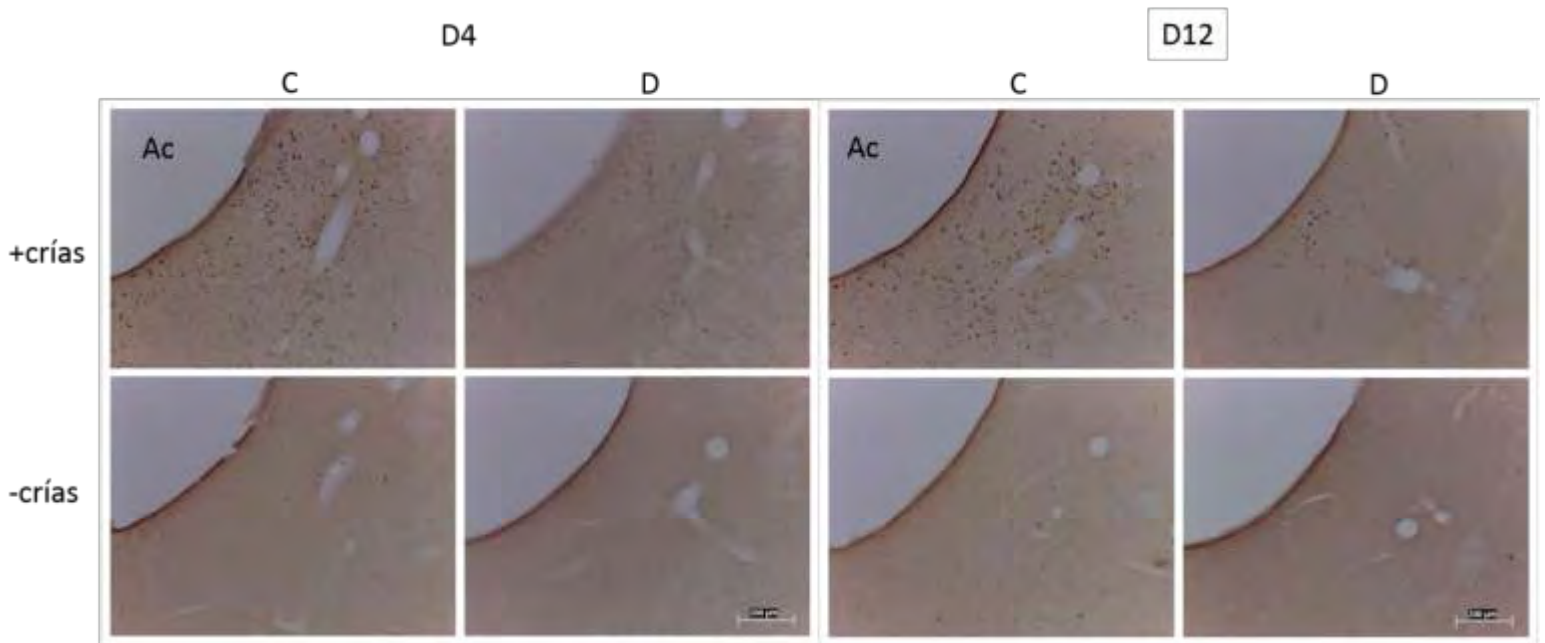
**Figura 17. Pesos de las crías de madres con D.** A: diferencia de las medias de los pesos pre y post-prueba (Media  $\pm$  DEM); B: pesos, en los días 4 y 12 postnatal (Media  $\pm$  EEM), \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , + $p < 0.001$  D4 vs. D12, ~ $p < 0.001$  D4 vs. C12 y D12 vs. C4.

### 3. DETECCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE FOS

En la evaluación del inmunomarcaje de la proteína c-Fos en la cPAGvl, la cual es activada de manera rápida y transitoria minutos después de la estimulación, se observó una reducción en el grupo desnutrido, tanto en el día 4 como en el 12 de lactancia,  $F_{(1,32)}=476.527$ ,  $p=0.00001$  por la condición de nutrición, para la edad  $F_{(1,32)}=14.130$ ,  $p=0.0006$ , por el estímulo de las crías  $F_{(1,32)}=4514.433$ ,  $p=0.00001$ , y la interacción de los tres factores  $F_{(1,32)}=7.796$ ,  $p=0.0087$  (Figura 18). El análisis *post hoc* indicó diferencias entre mismos grupos ( $p < 0.001$ ) D4 vs. D12 y entre diferentes edades y grupos ( $p < 0.001$ ) D4 vs. C12 y D12 vs. C4. En la figura 19 se muestran las imágenes en ambos grupos en los días 4 y 12 postnatal.



**Figura 18. Número bilateral de inmunomarcaje c-Fos en la cPAGvl en los días 4 y 12 de lactancia.** Nótese la disminución en el inmunomarcaje de proteínas c-Fos en el grupo D para los días 4 y 12 de lactancia en presencia o ausencia de crías. \*\*\* $p < 0.001$ , + $p < 0.001$  D4 vs. D12, ~ $p < 0.001$  D4 vs. C12 y D12 vs. C4.



**Figura 19. Microfotografía de células Fos-IR en la cPAGvl en los días 4 y 12 de lactancia, tras la estimulación con y sin succión de las crías.** Barra de escala en la figura, 200  $\mu\text{m}$ . Ac, acueducto de Silvio.



## DISCUSIÓN

Los efectos provocados por la desnutrición durante los periodos pre- y neonatal en madres adultas lactantes mostraron deficiencias significativas en varios componentes de su comportamiento maternal, incluyendo la postura cifótica sobre las crías, el promedio de los componentes de cifosis en 60 minutos, el acarreo de las crías y la construcción del nido durante el cuidado materno. Las deficiencias en el comportamiento maternal estuvieron asociadas a bajas significativas en el peso corporal de las crías, particularmente a los 12 días de edad, que reflejan en general una mala atención maternal. Las deficiencias en la expresión de la respuesta maternal aquí descritas, como la construcción del nido, el acarreo de crías, la postura cifótica materna y la duración de sus componentes para la crianza, son congruentes con la información reportada en estudios de la literatura en madres lactantes malnutridas con dietas isocalóricas, desnutridas durante el periodo prenatal, postnatal o bien en ratas alimentadas con dieta balanceada en sus componentes nutritivos, pero con antecedentes de haber sido sometidas a desnutrición perinatal (Franková, 1974; Massaro et al., 1974; Smart, 1976; Galler y Propert, 1982; Salas et al., 1984; Regalado et al., 1999; Salas et al., 2002).

Las deficiencias en la respuesta maternal se han correlacionado con el daño neuronal causado por la desnutrición o la lesión, en diferentes estructuras que integran el circuito maternal como la corteza prefrontal dorsolateral, el cíngulo anterior, al área preóptica media, el bulbo olfatorio, la amígdala temporal y la habénula lateral (Slotnick, 1967; Numan 1974; Corodimas et al., 1993; Escobar y Salas, 1993; Felix et al., 2014; Torrero et al., 2014). El daño neuronal causado por la desnutrición temprana en la mayoría de las estructuras cerebrales mencionadas se caracteriza por reducciones significativas en el número y densidad de las dendritas, de las espinas sinápticas y de los parámetros de los somas neuronales (Torrero et al., 2014; Salas et al., 2015). Estas alteraciones indican que las terminaciones aferentes axonales que contactan con las células de estos cúmulos neuronales, activan en menor grado sus blancos post sinápticos, interfiriendo así con los cambios de la excitabilidad neuronal, y los procesos de convergencia, integración y elaboración de patrones de descarga de la actividad

eléctrica involucrados en la respuesta maternal. En efecto, estos procesos de integración de señales aferentes provenientes de la succión penetran a la médula espinal por sus raíces dorsales convergiendo, sumándose e integrándose en los primeros relevos espinales, antes de integrarse en los centros supra espinales que generarán la compleja respuesta neuroendócrina para la secreción láctea, y la respuesta cifótica materna para la succión (Tasker et al., 1986; Poulain y Wakerley, 1986; Stern y Johnson, 1990; Stern, 1991; Lonstein y Stern, 1999; Febo et al., 2008).

Dentro de las alteraciones en la respuesta maternal que presentaron las madres con antecedentes de desnutrición pre- y neonatal, se encontró que el acarreo de las crías hacia el nido, la construcción de éste y la postura cifótica para el amamantamiento fueron las más consistentes para desencadenar cambios posturales y de actividad de movimiento alterados e intencionalmente dirigidos hacia los recién nacidos. Sin embargo, la expresión de la postura cifótica de la madre lactante sobre las crías normalmente tiene un significado funcional único y especial para éstas, ya que el nicho corporal en dorsoflexión resultante de la postura cifótica al lactar a las crías, es fuente de miles de señales polisensoriales de gran relevancia para la crianza normal de sus neonatos. Al respecto, cuando se manipula la estimulación de tacto y presión en el vientre de la madre lactante al separar por periodos variables a las crías, anestesiándolas ligeramente para reducir su actividad, o estimulando táctilmente el vientre materno con un cepillo de pelo fino, es posible modificar la extensión del mapa sensorial de la corteza cerebral, evaluado mediante la técnica de resonancia magnética funcional o el registro eléctrico unitario en la corteza somatosensorial primaria. Esta estimulación específica usualmente desencadenada por las crías, no solo activa el área somatosensorial de la corteza, sino también las áreas visual, auditiva y olfativa que enriquecen la respuesta maternal para el cuidado de la camada (Stern y Johnson, 1990; Xerri et al., 1994; Febo et al., 2008). Los hallazgos obtenidos de la respuesta de cifosis materna en las ratas con desnutrición temprana, mostraron reducciones significativas, para la cifosis alta en el día 12 de la lactancia, con incrementó de sus valores sólo en el día 12 para la cifosis parcial, la posición en pronación, y el reacomodo materno en el día 4 para la succión. En contraste, no hubo cambios significativos para la cifosis baja,

la posición sobre las crías, y la postura supina para la crianza. Estos hallazgos muestran que las madres con desnutrición temprana tienen deficiencias en la expresión de la postura cifótica alta que es la postura normal para lactar a las crías, con incrementos en posturas poco funcionales como la cifosis parcial y la postura cifótica en pronación, que indican junto con el aumentado reacomodo sobre el nido, un franco descuido materno para la nutrición y el control térmico de los neonatos (Leon et al., 1978). Asimismo, la medición de la duración de los diversos componentes de la postura cifótica en las ratas desnutridas en un periodo de 60 min, mostró reducción significativa sólo en el día 12 de lactancia que corresponde al periodo de mayor interacción madre-crías (Champagne et al., 2003).

Como muchos patrones conductuales, la respuesta maternal se acompaña de cambios corporales que son sucedidos por movimientos particulares del tronco y las extremidades; estas secuencias de postura-movimiento, se repiten como consecuencia de la actividad cerebral integrada, que promueve la adaptación del organismo a las demandas del ambiente del nido (Barret et al., 2010; Purves et al., 2012). Usualmente durante la lactancia el cambio postural maternal se anticipa a una serie de movimientos específicos para permitir la crianza de los recién nacidos. Así, la actividad tónica de los músculos del tórax y de la columna vertebral dorsal durante la cifosis operan para permitir la estabilidad postural, el equilibrio en el espacio y el anclaje en el piso de las extremidades de la madre necesario para propiciar la alimentación de la progenie (Geisler et al., 1996). Durante la cifosis a nivel del tronco hay relajación de los músculos extensores del dorso, contracción de los prevertebrales y los flexores ventrales para inducir ventroflexión, e hiperextensión de los músculos extensores de las cuatro extremidades que se conviertan así en columnas rígidas para sostener el cuerpo en el espacio. Se ha descrito que la postura del tronco y la actividad muscular asociada durante la cifosis, dependen de la descarga piramidal descendente hacia el tallo cerebral que activa entre otros a los núcleos vestibulares y reticulares hasta alcanzar las neuronas motoras espinales (Purves et al., 2012). Dado que la desnutrición perinatal interfiere con el desarrollo neuronal del tallo cerebral durante la gestación y lactancia, incluyendo los núcleos vestibulares, ambiguo, facial y el cerebelo, es posible que se

generen trastornos en la postura y los movimientos. Los trastornos en la postura del tronco y el anclaje de las extremidades, posiblemente interfieran con la expresión de los tipos de cifosis aquí descritos en la rata lactante (Mc Connell y Berry, 1979; Auclair et al., 1993; Kitao et al., 1993; Perez-Torrero et al., 2001; Lopez-Jimenez et al., 2013). Por otra parte, tomando en cuenta estos antecedentes, las reducciones significativas en la longitud de los diámetros naso-occipital, naso-coccígeo del eje del cuerpo, la talla corporal y longitud de las extremidades en las madres con desnutrición temprana aquí descritas, dan sustento a las reducciones en la posición cifótica alta, con incrementos en la duración de la cifosis parcial y prona, y la menor frecuencia con que se expresa la cifosis durante el periodo de 60 minutos de evaluación de la interacción madre-crías que aquí se realizó. Asimismo, la reducción en peso y talla de las madres lactantes con desnutrición temprana pudiera interferir en el cuidado estrecho de las actividades motoras dirigidas a las crías (Massaro et al., 1977; Salas et al., 1984; Felix et al., 2013).

En paralelo con la respuesta cifótica alterada de las madres desnutridas, sus crías también reducen su actividad de movimiento y los contactos físicos en el nido y sus cercanías, permaneciendo a veces dispersas, inmóviles, hipotérmicas o emitiendo menor número de vocalizaciones para demandar asistencia materna (Tonkiss et al., 2003; Lopez-Jimenez et al., 2013). Esta disfunción en las interacciones madre-crías, posiblemente deteriora tanto la respuesta materna como el crecimiento físico y la función cerebral de las crías, que tiene repercusiones en el desarrollo físico y en el desempeño cognitivo en el corto y largo plazo de la camada (Smart, 1976; Cornelio-Nieto, 2007; Torrero et., 2014; Salas et al., 2015).

Como se mencionó anteriormente, la cifosis alta es la postura materna normal para la succión de las crías, en la cual la madre ofrece un espacio reducido y caliente de alrededor de 25-30° C, donde los recién nacidos encuentran protección contra los depredadores, aislamiento de los estímulos ambientales, condiciones de intimidad entre sus congéneres, y sobre todo pueden disponer de glándulas mamarias cargadas de leche para su alimentación pre destete. Sensorialmente, las crías reciben señales olfativas de feromonas liberadas en las glándulas que circundan al pezón, en la saliva

de la madre, en las heces fecales y la orina materna (Teicher y Blass, 1976; Leon et al., 1985; Sullivan et al., 1990). Asimismo, reciben vocalizaciones audibles y ultrasónicas para la comunicación auditiva con la madre relacionadas con el hambre, dolor, frío y de la presencia de depredadores a pesar de tener sellados los conductos auditivos externos (Smotherman et al., 1974; Lopez-Jimenez et al., 2013). También ingieren los componentes de la leche y los desechos de material del nido para activar los botones gustativos correspondientes, y establecer procesos de aprendizaje asociativo tempranos con la madre y los estímulos quimio sensoriales del ambiente del nido. A pesar de tener la progeie acceso a toda esta gamma de estímulos sensoriales en el nido, la disminución de la sensibilidad de tacto-presión proveniente de la piel peluda de la madre desnutrida, o sus anexos (garras, vibrisas, glándulas sebáceas, lamidos, etc.), de los reducidos contactos corporales y hociqueos constantes de los compañeros de camada con la piel lampiña del neonato, desempeñan un papel fundamental para posiblemente limitar la liberación de diversos factores de crecimiento (Schanberg et al., 1984; Stern y Johnson, 1990). En efecto dan sustento a esta posibilidad, experiencias de separación de la madre y/o su bebé; o de experimentos separando a la madre de sus crías por periodos de tiempo variables que reducen la liberación endógena de factores tróficos que alteran el desarrollo de la progeie. Entre ellos puede mencionarse el factor de crecimiento epidermoide (EGF por sus siglas en inglés), el factor nervioso de crecimiento (NGF por sus siglas en inglés), la hormona de crecimiento (GH por sus siglas en inglés) y las hormonas tiroideas T4 y T3 asociadas a la estimulación táctil, y la misma hormona prolactina (PRL) de la leche que pueden promover el peso corporal, el desarrollo muscular esquelético, la talla corporal y cerebral, el brote de los dientes incisivos, y la apertura de los párpados (Hoath y Pickens, 1987). Las deficiencias en el desarrollo somatométrico de los sujetos afectados por la desnutrición aquí descritos, pudieran reflejar las alteraciones en la liberación de estos factores endógenos. De manera complementaria se conoce que la deficiente estimulación táctil de los recién nacidos alimentados por madres con desnutrición temprana pudieran reducir los niveles de la enzima ornitina-descarboxilasa (ODC por sus siglas en inglés), la cual estimula la síntesis de proteínas en el SNC y órganos periféricos (Evoniuk et al., 1979; Schanberg

et al., 1984; Hoath y Pickens, 1987; Calamandrei et al., 1988; Wang et al., 1996; Schanberg et al., 1984).

Los hallazgos relacionados con el inmunomarcaje de las proteínas c-Fos aquí presentados indicaron que de acuerdo al análisis de la densidad bilateral en la región cPAGvl del tallo cerebral, el marcaje de las proteínas en las madres lactantes a los 4 y 12 días de lactancia fue menor para las madres con el antecedente de desnutrición pre- y neonatal en ausencia de las crías, incrementándose significativamente esta actividad en presencia de las mismas. Por otra parte, en la misma estructura cerebral y días de lactancia de las madres lactantes control bien alimentadas en la vida temprana mostraron valores de inmunomarcaje de alrededor del doble, sólo cuando estuvieron en presencia de las crías. Por el contrario, en las madres con desnutrición perinatal, aunque incrementaron los valores del inmunomarcaje en presencia de las crías, estos valores fueron menores a las de sus testigos. Los resultados en ambas condiciones de nutrición en ausencia de las crías no fueron diferentes en la magnitud del marcaje, lo cual indica que la actividad de contactos y movimientos de las crías durante la succión parece ser crítica para incrementar la actividad funcional de las neuronas de la PAG, involucradas en la modulación y expresión de las diferentes posturas cifóticas. En este sentido, los presentes resultados están acordes con los hallazgos de la literatura que relacionan el inmunomarcaje en la PAG, con los periodos de succión de las crías (Stern y Lonstein, 2001). De acuerdo a estudios previos la postura cifótica materna ocurrida durante la succión de las crías, depende de una amplia activación cortical que desciende siguiendo la ruta del haz piramidal a las neuronas ventrolaterales y caudales de la PAG, al cerebelo, a los núcleos vestibulares, retículo espinales y a las neuronas pre motoras de la médula espinal para modular la postura y la actividad muscular torácica-abdominal que hace exitosa la alimentación de las crías (Lonstein y Stern, 1998, 1999; Gernandt y Gilman, 1959; Stern y Lonstein, 2001; Stern y Keer, 2002).

La PAG es una de las pocas zonas cerebrales que muestra mayor inmunomarcaje de las proteínas c-Fos después de un periodo de succión de las crías, que también está relacionada con la expresión de la actividad emocional, los componentes autonómicos

asociados a la respuesta al estrés, y la agresividad que también están incrementadas en las ratas con antecedente de restricción alimentaria ocurrida en etapas tempranas de la vida (Beitz, 1982; Behbehani, 1995; Lonstein y Stern, 1998; Salas et al., 2002). Finalmente, nuestros hallazgos encuentran apoyo en estudios de lesión electrolítica de la PAG que reducen el tiempo de lactancia total, el inicio de la posición cifótica en el 85% de las ratas lactantes, y baja de peso de las crías (26%), sin otros cambios relevantes (Lonstein y Stern, 1997a).

## **CONCLUSIONES**

Las madres lactantes con antecedente de restricción perinatal de alimento, mostraron reducciones significativas en la construcción del nido y la postura cifótica, que reflejan deficiencias importantes en el vínculo y en la interacción madre-crías.

La restricción perinatal de alimento en la rata adulta lactante (F0), deterioran la expresión de los componentes de la respuesta maternal, interfiriendo con el desarrollo físico y funcional de su camada (F1).

La disminución significativa de la actividad sensorial y de movimiento de las crías provenientes de madres lactantes desnutridas durante la succión, altera la expresión de las proteínas c-Fos en neuronas de la PAG involucradas en la postura cifótica materna.

## REFERENCIAS

Adolph EF. 1957. Ontogeny of physiological regulations in the rat. *Quart. Rev. Biol.* 32: 89-137.

Alberts JP y Cramer. 1988. *Developmental Psychobiology and Behavioral Ecology*, 1ra edición, (pp.1-35), New York: Plenum Press.

Altman J, Sudarshan K, Das GD, McCormick N y Barnes D. 1970. The influence of nutrition on neural and behavioral development. III. Development of some motor, particularly locomotor patterns during infancy. *Dev. Psychobiol.* 4: 97-114.

Anokhin PK. 1964. Systemogenesis as a general regulator of brain development. *Progr. Brain. Res.* 9: 54-86.

Auclair F, Bélanger MC y Marchand R. 1993. Ontogenetic study of early brain stem projections to the spinal cord in the rat. *Brain Res. Bull.* 30: 281-289.

Barrett KE, Boitano S, Barman SM y Brooks HL. 2010. *Review of Medical Physiology*, 23va edición, McGraw-Hill Medical.

Behbehani MM. 1995. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol.* 46: 575–605.

Behbehani MM, Jiang MR, Chandler SD y Ennis M. 1990. The effect of GABA and its antagonists on midbrain periaqueductal gray neurons in the rat. *Pain.* 40: 195-204.

Beitz AJ. 1982. The organization of afferent projections to the midbrain periaqueductal gray of the rat. *Neuroscience.* 7: 133–159.

Bernocchi G y Scherini E. 1980. Cytochemical data on DNA and protein nuclear content during the prenatal cerebellar histogenesis in the rat. Effects of maternal protein malnutrition. *Cell Mol Biol Incl Cyto Enzymol.* 26:405-13.

Bridges RS. 1975. Long-term effects of pregnancy and parturition upon maternal responsiveness in the rat. *Physiol. Behav.* 14: 245-249.

Bridges RS, Mann PE y Coppeta JS. 1999. Hypothalamic involvement in the regulation of maternal behaviour in the rat: inhibitory roles for the ventromedial hypothalamus and the dorsal/anterior hypothalamic areas. *J Neuroendocrinol.* 11: 259-66.

Brouette-Lahlou I, Godinot F y Vernet-Maury E. 1999. The mother rat's vomeronasal organ is involved in detection of dodecyl propionate, the pup's preputial gland pheromone. *Physiol. Behav.* 66: 427-436.



Champagne FA, Francis DD, Mar A y Meaney MJ. 2003. Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiol. Behav.* 79: 359-371.

Clarke KA, Parker AJ y Smart JL. 1992. Analysis of walking locomotion in adult female rats undernourished as suckling. *Physiol. Behav.* 52: 823-826.

Comisión Económica de América Latina y el Caribe. 2006. Estudio Económico de América Latina y el Caribe 2006-2007. <http://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/1064/2006-2007.pdf?sequence=1>.

Consejo Nacional de Población. 2012. Dinámica demográfica 1990-2010 y proyecciones de población 2010-2013. [http://www.conapo.gob.mx/work/models/CONAPO/Proyecciones/Cuadernos/12\\_Cuadernillo\\_Guerrero.pdf](http://www.conapo.gob.mx/work/models/CONAPO/Proyecciones/Cuadernos/12_Cuadernillo_Guerrero.pdf).

Corodimas P, Rosenblatt JS, Canfield ME y Morrel JI. 1993. Neurons in the lateral subdivision of the habenular complex mediate the hormonal onset of maternal behavior in rats. *Behav Neurosci.* 107: 827-843.

Cornelio-Nieto JO. 2007. Efectos de la desnutrición proteicoenergética en el sistema nervioso central del niño. *Rev. Neurol.* 44: 71-74.

Cumbre Mundial sobre la Alimentación. 1996. Progresos realizados desde la Cumbre Mundial sobre la Alimentación. [http://www.fao.org/wfs/index\\_es.htm](http://www.fao.org/wfs/index_es.htm).

Cummings JA, Clemens LG y Nunez AA. 2010. Mother counts: how effects of environmental contaminants on maternal care could affect the offspring and future generations. *Front Neuroendocrinol.* 31: 440-51.

Decavel C y Van den Pol AN. 1990. GABA: A dominant neurotransmitter in the hypothalamus. *J. Comp. Neurol.* 302: 1019-1037.

Dewey KG, Nommsen-Rivers LA, Heinig MJ y Cohen RJ. 2003. Risk factors for suboptimal infant breastfeeding behavior, delayed onset of lactation, and excess neonatal weight loss. *Pediatrics.* 112: 607-19.

Díaz-Cintra S, González-Maciel A, Morales MÁ, Aguilar A, Cintra y Prado-Alcalá RA. 2007. Protein malnutrition differentially alters the number of glutamic acid decarboxylase-67 interneurons in dentate gyrus and CA1-3 subfields of the dorsal hippocampus. *Exper. Neurol.* 208: 47-53.

Dobbing J. 1972. Vulnerable period of brain development. En: *Lipids, Malnutrition and the Developing Brain*, (pp. 9-29), Amsterdam.

Dyson S y Jones D. 1976. Some effects of undernutrition on synaptic development: a quantitative ultrastructural study. *Brain. Res.* 114: 365-378.

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. 2012. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 Resultados Nacionales. <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>.

Escobar-Briones C y Aguilar-Roblero R. 2002. ¿Qué son las conductas motivadas? Una breve historia. En: Motivación y conducta: sus bases biológicas, (pp. 1-11), México, D.F.

Escobar C y Salas M. 1993. Neonatal undernutrition and amygdaloid nuclear complex development: an experimental study in the rat. *Exper. Neurol.* 122: 311-318.

Evoniuk GE, Kuhn CM y Schanberg SM. 1979. The effect of tactile stimulation on serum growth hormone and tissue ornithine decarboxylase activity during maternal deprivation in rat pups. *Comm. Psychopharm.* 3: 363-370.

Febo M, Stolberg TL, Numan M, Bridges RS, Kulkarni P y Ferris CF. 2008. Nursing stimulation is more than tactile sensation: it's a multisensory experience. *Horm. Behav.* 54: 330-339.

Felix J, Regalado M, Torrero C y Salas M, M. 2014. Retrieval of pups by female rats undernourished during the pre- and neonatal period. *J. Behav. Brain. Sci.* 4: 325-333.

Fisher AE. 1956. Maternal and sexual behavior induced by intracranial chemical stimulation. *Science.* 124: 228-229.

Fleming AS, O'Day DH y Kraemer GW. 1999. Neurobiology of mother-infant interactions: experience and central nervous system plasticity across development and generations. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 23: 673-685.

Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. 2009. Estado Mundial de la Infancia. <http://es.scribd.com/doc/28405933/Edicion-especial-del-Estado-mundial-de-la-infancia-Commemoracion-de-los-20-anos-de-la-Convencion-sobre-los-Derechos-del-Niño-Resumen-ejecutivo>.

Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. 2014. Estado Mundial de la Infancia. <http://www.unicef.org/spanish/sowc2014/numbers/documents/spanish/SFINAL%20FULL%20REPORT.pdf>.

Fox MW y Stelzner D. 1966. Behavioral effects of differential early experience in the dog. *Anim Behav.* 14: 273-281.

Frankova S. 1974. Interaction between early malnutrition and stimulation in animals, 12th Symp, (pp. 202-209) Swed. Nutr. Found., Almquist and Wiksell, Uppsala.

Frias C, Torrero C, Regalado M y Salas M. 2006. Organization of olfactory glomeruli in neonatally undernourished rats. *Nutr. Neurosci.* 9: 49-55.

Franková S. 1974. Effects of protein deficiency in early life and during lactation on maternal behavior. *Boroda J Nutr.* 1: 21-28.

Galler J y Propert K. 1982. Early maternal behaviors predictive of the survival of suckling rats with intergenerational malnutrition. *J Nutr.* 112: 332-337.

Gernandt BE y Gilman S. 1959. Descending vestibular activity and its modulation by proprioceptive, cerebellar and reticular influence. *Exp. Neurol.* 1: 274-304.

Gibb R y Kolb B. 1998. A method for vibratome sectioning of Golgi-Cox stained whole rat brain. *J Neurosci Methods.* 79: 1-4.

Gies U y Theodosis DT. 1994. Synaptic plasticity in the rat supraoptic nucleus during lactation involves GABA innervation and oxytocin neurons: a quantitative immunocytochemical analysis. *J Neurosci.* 14: 2861–2869.

Geisler HC, Westerga J y Gramsbergen A. 1996. The function of the long back muscles during postural development in the rat. *Behav. Brain Res.* 80: 211-215.

Gingrich B, Liu Y, Cascio C, Wang Z y Insel TR. 2000. Dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens are important for social attachment in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behav Neurosci.* 114: 173-83.

Giovenardi M, Padoin MJ, Cedore LP y Lucion AB. 1998. Hypothalamic paraventricular nucleus modulates maternal aggression in rats: effects of ibotenic acid lesion and oxytocin antisense. *Physiol. Behav.* 63: 351-359.

Glantz LA y Lewis DA. 2000. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in Schizophrenia. *Arch. Genet. Psychiat.* 57: 65-73.

Granados-Rojas L, Aguilar A y Díaz-Cintra S. 2004. The mossy fiber system of the hippocampal formation is decreased by chronic and postnatal but not prenatal protein malnutrition in rats. *Nutr. Neurosci.* 7: 301-3018.

Griffiths JL y Lovick TA. 2005. GABAergic neurones in the rat periaqueductal grey matter express alpha4, beta1 and delta GABAA receptor subunits: Plasticity of expression during the estrous cycle. *Neuroscience.* 136: 457–466.

Grota LJ y Ader R. 1969. Continuous recording of maternal behavior in *Rattus norvegicus*. *Anim. Behav.* 17: 722-729.

Grota LJ y Ader R. 1974. Behavior of lactating rats in a dual-chambered maternity cage. *Horm. Behav.* 5: 275-282.

Gulinello M, Gong QH, Li X y Smith SS. 2001. Short-term exposure to a neuroactive steroid increases  $\alpha 4$  GABAA receptor subunit levels in association with increased anxiety in the female rat. *Brain Res.* 910, 55–66.

Hansen S. 1994. Maternal behavior of female rats with 6-OHDA lesions in the ventral striatum: characterization of the pup retrieval deficit. *Physiol Behav.* 55: 615-20.

Hansen S, Bergvall A y Nyiredi S. 1993. Interaction with pups enhances dopamine release in the ventral striatum of maternal rats: a microdialysis study. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 45: 673-676.

Hoath S y Pickens W. 1987. Neonatal Skin, structure and function, (pp. 193-208), New York.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía. 2013. Mortalidad. <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/>

Instituto Nacional de Salud Pública. 2012. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Evidencia para la política pública en salud. <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/Desnutricion.pdf>.

Jones EG. 1984. History of cortical cytology in Cerebral Cortex. En: Peters A, Jones EG (Eds.) *Cerebral cortex*. Plenum Press: New York.

Kac G y García-Alvear JL. 2005. Epidemiología de la desnutrición en Latinoamérica: situación actual. *Nutr. Hosp.* [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112010000900008&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112010000900008&lng=es).

Keay K y Bandler R. 2004. Periaqueductal Gray. En: *The rat nervous system*, (pp. 244-257), Elsevier.

Keer SE y Stern JM. 1999. Dopamine receptor blockade in the nucleus accumbens inhibits maternal retrieval and licking, but enhances nursing behavior in lactating rats. *Physiol. Behav.* 67: 659-669.

Ketelslegers JM, Maiter D, Maes M, Underwood LE y Thissen JP. 1996. Nutritional regulation of the growth hormone and insulin-like growth-binding proteins. *Horm. Res.* 45: 252-257.

Keverne EB. 2001. Genomic imprinting, maternal care, and brain evolution. *Horm Behav.* 40: 146-55.

Kitao Y, Okoyama S, Moriizumi T y Kudo M. 1993. Neurogenetical segregation of the vestibular neurons in the rat. *Brain. Res.* 620: 149-154.

Lambert JJ, Belelli D, Peden DR, Vardy AW y Peters JA. 2003. Neurosteroid modulation of GABAA receptors. *Progress in Neurobiology.* 71: 67–80.

Lee G y Gammie S. 2007. GABA enhancement of maternal defense in mice: possible neural correlates. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 86: 176-187.

Leon M, Croskerry PG y Smith. 1978. Thermal control of mother-young contact in rats. *Physiol. Behav.* 21: 793-811.

Leon M, Adels L y Coopersmith R. 1985. Thermal limitation of mother--young contact in Norway rats. *Dev Psychobiol.* 18: 85-105.

Levitsky DA y Barnes RH. 1972. Nutritional and environmental interactions in the behavioral development of the rat: Long-term effects. *Science.* 176: 68-71.

Lincoln DW, Hentzen K, Hint T, Van der Schoot P, Clarke G y Summerlee AJ. 1980. Sleep: a prerequisite for reflex milk ejection in the rat. *Exp. Brain. Res.* 38: 151-162.

Lonstein JS y de Vries GJ. 2000. Maternal behaviour in lactating rats stimulates c-Fos in glutamate decarboxylase-synthesizing neurons of the medial preoptic area, ventral bed nucleus of the stria terminalis, and ventrocaudal periaqueductal gray. *Neuroscience.* 100: 557-568.

Lonstein JS y Stern JM. 1997a. Role of the midbrain periaqueductal gray in maternal nurturance and aggression: c-Fos and electrolytic lesion studies in lactating rats. *J Neurosci.* 17: 3364–3378.

Lonstein JS y Stern JM. 1997b. Somatosensory contributions to c-Fos activation within the caudal periaqueductal gray of lactating rats: effects of perioral, rooting, and suckling stimuli from pups. *Horm. Behav.* 32: 155–166.

Lonstein JS y Stern JM. 1998. Site and behavioral specificity of periaqueductal gray lesions on postpartum sexual, maternal, and aggressive behaviors in rats. *Brain. Res.* 804: 21–35.

Lonstein JS y Stern JM. 1999. Effects of unilateral suckling on nursing behavior and c-Fos activity in the caudal periaqueductal gray in rats. *Dev. Psychobiol.* 35: 264-275.

Lopez-Jimenez D, Torrero C, Regalado M y Salas M. 2013. Effects of perinatal undernutrition and massage stimulation upon the ambiguous nucleus in the rat prior to weaning. *J. Behav. Brain. Sci.* 3: 200-209.

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

Lorenz K. 1935. Der kumpan in der umwel des vogels. *J. Ornithol.* 83: 137-213.

Lynch A. 1976. Postnatal undernutrition: An alternative method. *Dev. Psychobiol.* 9: 39-48.

Mc Connell P y Berry M. 1979. The effect of refeeding after neonatal starvation of Purkinje cell dendritic growth in the rat. *J. Comp. Neurol.* 178: 759-772.

Massaro TF, Levitsky DA y Barnes RH. 1974. Protein malnutrition in the rat: its effects on maternal behavior and pup development. *Dev. Psychobiol.* 7: 551-561.

Matthews-Felton TP, Corodimas P, Rosenblatt y Morell J. 1995. Lateral habenula neurons are necessary for hormonal onset of maternal behavior and for the display of postpartum estrus in naturally parturient female rats. *Behav. Neurosci.* 109: 1172-1188.

Moore CL y Rogers SA. 1984. Contributions of self-grooming to onset the puberty in male rats. *Dev. Psychobiol.* 17: 243-253.

Moore CL. 1986. Sex differences in self-grooming of rats. Effects of gonadal hormones and context. *Physiol. Behav.* 36: 451-455.

Morgan HD, Watchus JA, Milgram NW y Fleming AS. 1999. The long lasting effects of electrical stimulation of the medial preoptic area and medial amygdala on maternal behavior in female rats. *Behav Brain Res.* 99: 61-73.

Morgane PJ, Austin-LaFrance R, Bronzino J, Tonkiss J, Díaz-Cintra S, Cintra L, Kemper T y Galler JR. 1993. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 17: 91-128.

Morgane PJ, Austin-La France R, Bronzino J, Tonkiss J y Galler JR. 1992. Malnutrition and the developing nervous system. En: *The Vulnerable Brain and Environmental Risks*, (pp. 3-43), Plenum Press:New York.

Morishige WK, Pepe GJ y Rothchild I. 1973. Serum luteinizing hormone prolactin and progesterone levels during pregnancy in the rat. *Endocrinology.* 92: 1527-1530.

NCR National Research Council. 2003. Guidelines for the care and use of mammals. En: *National Research Council of the National Academies Neuroscience and Behavioral Research*, Washington. National Academies Press.

Numan M y Numan MA. 1996. Lesion and neuro anatomical tract-tracing analysis of the role of the bed nucleus of the stria terminalis in retrieval behavior and other aspects of maternal responsiveness in rats. *Dev. Psychobiol.* 29: 23-51.

Numan M. 1974. Medial preoptic area and maternal behavior in the female rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 87: 746-759.

Numan M. 1988. Neural basis of maternal behavior in the rat. *Psychoneuroendocrinology.* 13: 47-62.

Numan M. 1994. A neural circuitry analysis of maternal behavior in the rat. *Acta. Paediatr. Suppl.* 397: 19-28.

Numan M. 2007. Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat. *Dev Psychobiol.* 49: 12-21.

Numan M, Numan MJ, Marzella SR y Palumbo A. 1998. Expression of c-Fos, fos B, and erg-1 in the medial preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis during maternal behavior in rats. *Brain. Res.* 792: 348-352.

Numan M, y Sheehan TP. 1997. Neuroanatomical circuitry for mammalian maternal behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 807: 101–125.

Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. 2000. Estadísticas sobre seguridad alimentaria. <http://www.fao.org/economic/ess/ess-fs/es/>.

Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. 2013. El estado de la inseguridad alimentaria en el mundo. Las múltiples dimensiones de la seguridad alimentaria. <http://www.fao.org/docrep/019/i3434s/i3434s.pdf>.

Organización Mundial de la Salud. 2014. Patrones de crecimiento infantil. <http://www.who.int/childgrowth/standards/es/>.

Paxinos G. 2004. *The Rat Nervous System*, (pp. 207-216), Amsterdam. Elsevier.

Paxinos G. y Watson C. 2007. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, (pp. 1-61), Amsterdam. Elsevier.

Perez-Torrero E, Torrero C y Salas M. 2001. Effects of perinatal undernourishment on neuronal development of the facial motor nucleus in the rat. *Brain Res.* 905: 54-62.

Perez-Torrero E y Salas M. 2007. Early undernourishment interferes with the maternal aggressive response triggered by an intruder entering the homing cage. *Nutr. Neurosci.* 26: 1-6.

Poulain DA y Wakerley JB. 1986. Afferent projections from the mammary glands to the spinal cord in the lactating rat-II. Electrophysiological responses of spinal neurons during stimulation of the nipples, including suckling. *Neuroscience.* 19: 511-521.

Purves D, Augustine GL, Fitzpatrick D, Hall WC, La Mantia A-S y White LE. 2012. *Neurociencia*. Editorial Panamericana.

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.

Rosenblatt JS y Lehrman DS. 1963. Maternal behavior in the laboratory rat. En: *Maternal Behavior in Mammals*, (pp. 8-57), New York.

Rosenblatt JS y Siegel HI. 1975. Hysterectomy- induced maternal behavior during pregnancy in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 89: 685-700.

Rosenblatt JS. 1969. The development of maternal responsiveness in the rat. *Amer. J. Orthopsychiat.* 39: 36-56.

Rosenblatt JS, Mayer AD y Giordano AL. 1988. Hormonal basis during pregnancy for the onset of maternal behavior in the rat. *Psychoneuroendocrinology.* 13: 29-46.

Rosenblatt JS. 1967. Nonhormonal basis of maternal behavior in the rat. *Science.* 156: 1512-1514.

Rosselet C, Zennou-Azogui y Xerri CH. 2006. Nursing-induced somatosensory cortex plasticity: temporally decoupled changes in neuronal receptive field properties are accompanied by modifications in activity-dependent protein expression. *J. Neurosci.* 26: 10667-10676.

Rubio L, Torrero C, Regalado M y Salas M. 2004. Alterations in the solitary tract nucleus of the rat following perinatal food restriction and subsequent nutritional rehabilitation. *Nutr. Neurosci.* 7: 291-300.

Russell JA, Douglas AJ y Ingram CD. 2001. Brain preparations for maternity - Adaptive changes in behavioral and neuroendocrine systems during pregnancy and lactation. An overview. *Progress in Brain Research.* 133: 1-38.

Salas M, Guzman-Flores C y Schapiro S. 1969. An ontogenetic study of olfactory bulb electrical activity in the rat. *Physiol. Behav.* 4: 699-703.

Salas M y Cintra L. 1973. Nutritional influences upon somatosensory evoked responses during development in the rat. *Physiol. Behav.* 10: 1019-1022.

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. 1972. Effects of early malnutrition on the development of swimming ability in the rat. *Physiol. Behav.* 8: 119-122.

Salas M. 1980. Effects of early undernutrition on dendritic spines of cortical pyramidal cell in the rat. *Dev. Neurosci.* 3: 109-117.

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

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.



Salas M, Torrero C, Regalado M y Perez E. 2002. Retrieving of pups by neonatally stressed mothers. *Nutr Neurosci.* 5: 399-405.

Salas M, Torero C, Rubio L y Regalado M. 2012. Effects of perinatal undernutrition on the development of neurons in the rat insular cortex. *Nutr. Neurosci.* 15: 20-25.

Salas M, Torrero C, Regalado M y Rubio L. 2015. Effects of perinatal undernutrition on the basilar dendritic arbor of the anterior cingulate pyramidal neurons in lactating dams. *Acta Neurobiol. Exp.* 75: 372-380.

Salzberg HC, Lonstein JS y Stern JM. 2002. GABAA receptor regulation of kyphotic nursing and female sexual behavior in the caudal ventrolateral periaqueductal gray of postpartum rats. *Neuroscience.* 114: 675–687.

Schanberg SM, Evoniuk G y Khun CM. 1984. Tactile and nutritional aspects of maternal care: specific regulators of neuroendocrine function and cellular development. *Proc Soc Exp. Biol. Med.* 175: 135-146.

Schanberg SM, Ingledue VF, Lee JY, Hannun YA y Bartolome JV. 2003. PKC alpha mediates maternal touch regulation of growth-related gene expression in infant rats. *Neuropsychopharmacology.* 28: 1026-1030.

Schapiro S, Salas M y Vukovich K. 1970. Hormonal effects on ontogeny of swimming ability in the rat. Assessment of central nervous system development. *Science.* 168: 147-151.

Scott JP. 1968. The process of primary socialization in the dog, (pp.412-439), En: G. Newton y S. Levine. *Early experience and Behavior.*

Sheng M, y Greenberg ME. 1990. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron.* 4: 477-85.

Slotnick B. 1967. Disturbance of maternal behavior in the rat following lesions of the cingulated cortex. *Behaviour.* 29: 204-236.

Small WS. 1899. Notes on the psychic development of the young white rat. *J. Physiol.* 11: 80-100.

Smart JL. 1976. Maternal behaviour of undernourished mother rats towards well fed and underfed young. *Physiol. Behav.* 16: 147-149.

Smotherman WP, Bell RW, Starzec J, Elias J y Zachman TA. 1974. Maternal responses to infant vocalizations and olfactory cues in rats and mice. *Behav. Biol.* 12: 55-66.

Soriano O, Regalado M, Torrero C y Salas M. 2006. Contributions of undernutrition and handling to huddling development of rats. *Physiol. Behav.* 89: 543-551.

Sullivan RM, Wilson DA, Wong R, Correa R y Leon M. 1990. Modified behavioral and olfactory bulb responses to maternal odors in preweaning rats. *Brain. Res.* 53: 243-247.

Stack EC y Numan M. 2000. The temporal course of expression of c-Fos and Fos B within the medial preoptic area and other brain regions of postpartum female rats during prolonged mother--young interactions. *Behav Neurosci.* 114: 609-22.

Steiger JL, Galler JR, Farb DH y Russek SJ. 2002. Prenatal protein malnutrition reduces beta (2), beta (3) and gamma (2L) GABA (A) receptor subunit mRNAs in the adult septum. *Eur. J. Pharmacol.* 446: 201–202.

Stern JM y Keer SE. 1999. Maternal motivation of lactating rats is disrupted by low dosages of haloperidol. *Behav. Brain. Res.* 99: 231-239.

Stern JM y Keer SE. 2002. Acute hunger of rat pups elicits increased kyphotic nursing and shorter intervals between nursing bouts: implications for changes in nursing with time postpartum. *J. Comp. Psychol.* 116: 83-92.

Stern JM y Lonstein JS. 2001. Neural mediation of nursing and related maternal behaviors. *Progress in Brain Res.* 133: 263–278.

Stern JM. 1989. Maternal behavior: sensory, hormonal, and neural determinants (pp. 105-226), En: *Psychoneuroendocrinology*. Academic Press: New York.

Stern JM. 1991. Nursing posture is elicited rapidly in maternally naïve, haloperidol-treated female and male rats in response to ventral trunk stimulation from active pups. *Horm. Behav.* 25: 507-517.

Stern JM. 1990. Multisensory regulation of maternal behavior and masculine sexual behavior. A revised view. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 14: 183-200.

Stern JM y Johnson SK. 1990. Ventral somatosensory determinants of nursing behavior in Norway rats. I. effects of variations in the quality and quantity of pup stimuli. *Physiol. Behav.* 47: 993-1011.

Stern JM, Yu YL y Crockett DP. 2002. Dorsolateral columns of the spinal cord are necessary for both suckling-induced neuroendocrine reflexes and the kyphotic nursing posture in lactating rats. *Brain. Res.* 947: 110–121.

Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D y Gorman JM. 1996. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch. Gen. Psychiat.* 53: 25-31.

Tasker JG, Theodosis DT y Poulain DA. 1986. Afferent projections from the mammary glands to the spinal cord in the lactating rat. I. A neuroanatomical study using the transganglionic transport of horseradish peroxidase-wheatgerm agglutinin. *Neuroscience.* 19: 495-509.

Teicher MH y Blass EM. 1976. Suckling in newborn rats: eliminated by nipple lavage, reinstated by pup saliva. *Science*. 193: 422-425.

Tonkiss J, Bonnie KE, Hudson JL, Shultz PL, Duran P y Galler JR. 2003. Ultrasonic call characteristics of rat pups are altered following prenatal malnutrition. *Dev. Psychobiol.* 43: 90-101.

Torrero C, Regalado M, Rubio L y Salas M. 2014. Effects of neonatal undernutrition on development of the dorsolateral prefrontal cortex pyramidal cells in the rat. *J. Behav. Brain. Sci.* 4: 49-57.

Vanderbergh JG. 2003. Prenatal hormone exposure and sexual variation. *Amer. Sci.* 91: 218-225.

Voloschin LM y Tramezzani JH. 1979. Milk ejection reflex linked to slow wave sleep in nursing rats. *Endocrinology.* 99: 49-58.

Wang S, Bartolome JV y Schanberg SM. 1996. Neonatal deprivation of maternal touch may suppress ornithine decarboxylase via downregulation of the proto-oncogenes c-myc and max. *J Neurosci.* 16: 836-42.

Williams FG y Beitz AJ. 1990. Ultrastructural morphometric analysis of GABA-immunoreactive terminals in the ventrocaudal periaqueductal grey: analysis of the relationship of GABA terminals and the GABAA receptor to periaqueductal grey-raphe magnus projection neurons. *J Neurocytol.* 19: 686-96.

World Food Program. 2008. El hambre y la salud: Serie de informes sobre el hambre en el mundo. Earthscan.

Xerri Ch, Stern JM y Merzenich MM. 1994. Alterations of the cortical representation of the rat ventrum induced by nursing behavior. *J. Neurosci.* 14: 1710-1721.

## TABLAS

Tabla 1.	Comparativo de la prevalencia de bajo peso, baja talla, emaciación y sobrepeso en una población de menores de cinco años, considerando el tipo de localidad.	9
Tabla 2.	Distribución del número de animales de acuerdo a la condición nutricia, edad y tratamiento histológico y conductual.	26
Tabla 3.	Duración de la conducta maternal durante 60 min de interacción madre-cría.	38
Tabla 4.	Frecuencia de la conducta maternal durante 60 min de interacción madre-cría.	40
Tabla 5.	Latencia de la conducta maternal durante 60 min de interacción madre-cría.	40

## FIGURAS

Figura 1.	Cambios en la distribución de poblaciones con desnutrición en el mundo.	6
Figura 2.	Comparación de la prevalencia nacional de bajo peso, baja talla, emaciación y sobrepeso en menores de cinco años.	7
Figura 3.	Comparativo de prevalencia nacional de baja talla en menores de cinco años por región y tipo de localidad.	8
Figura 4.	Estructuras cerebrales que participan en la modulación de los componentes de la conducta materna en la rata.	19
Figura 5.	Secciones coronales de la PAG espaciadas a 1 mm mostrando la organización radial y en columnas de los cúmulos neuronales.	21
Figura 6.	Circuito neuronal que participa en la regulación de la posición cifótica de madres lactantes.	22
Figura 7.	Paradigma de desnutrición perinatal utilizado en el estudio.	27
Figura 8.	Pesos de las crías durante el desarrollo.	33
Figura 9.	A) Media de la longitud talla. B) Media del eje bitemporal de ratas en desarrollo.	34
Figura 10.	A) Media de la longitud naso-occipital. B) Media de la longitud naso-coccígea. C) Media de la longitud de las falanges, metatarso y tarso. D) Media de la longitud de la cola de ratas en desarrollo.	34
Figura 11.	Peso cerebral de las madres con D en los días 4 y 12 postparto.	35
Figura 12.	Duración de la cifosis alta, cifosis baja y sobre crías durante 60 min de interacción madre cría en los días 4 y 12 postparto.	36
Figura 13.	Duración de la cifosis parcial, prono y supino durante 60 min de interacción madre cría en los días 4 y 12 postparto.	37
Figura 14.	Promedio de los componentes de la duración de la postura cifótica durante 60 min de interacción madre cría en los días 4 y 12 postparto.	37

Figura 15.	Frecuencia de la cifosis parcial, prono y supino en los días 4 y 12 de lactancia.	39
Figura 16.	Evaluación del nido pre-prueba.	41
Figura 17.	A) Diferencia de las medias de los pesos pre y post-prueba F1. B) Peso corporal de las crías F1 en los días 4 y 12 de lactancia.	42
Figura 18.	Número bilateral de inmunomarcaje c-Fos en la cPAGvl en los días 4 y 12 de lactancia.	43
Figura 19.	Microfotografía de células Fos-IR en la cPAGvl en los días 4 y 12 de lactancia, tras la estimulación con y sin succión de las crías.	43

## **ANEXO A: PROTOCOLO DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA C-FOS**

1. Realizar 3 lavados de 20 minutos con PBS 0.1M
2. Colocar 20 minutos en solución H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%
3. Enjuagar el tejido 3 veces durante 10 minutos
4. Enjuagar el tejido con PBS Triton al 0.3% 3 veces durante 20 minutos
5. Bloquear con suero de cabra al 5%, Triton al 3% y PBS al 0.1 M durante 40 minutos
6. Colocar el anticuerpo primario (Anti c-fos (conejo) 1:500 en suero de cabra y Triton al 3% durante 48 h a 4°C en agitación.
7. Realizar 3 lavados de 20 minutos con PBS 0.1M
8. Colocar el anticuerpo secundario (conejo IgG) 1:500 en PBS 0.1 M y suero de cabra durante 1 h 30 min
9. Realizar 3 lavados de 20 minutos con PBS 0.1M
10. Colocar el tejido en el complejo Avidin Biotin Peroxidase (ABC Elite Kit) dejar incubar durante 1 h 30 min
11. Realizar 3 lavados de 20 minutos con PBS 0.1M
12. Colocar el tejido en solución de revelado (DAB) por un máximo de 15 s
13. Realizar 3 lavados de 20 minutos con PBS 0.1M
14. Montar sobre portaobjetos grenetizados y dejar secar a temperatura ambiente
15. Deshidratar con agua destilada, alcohol al 50%, al 70%, al 95% durante 1 minuto y con alcohol 100% y xileno durante 1 min 30 s
16. Cubrir con los portaobjetos con entellan y dejar secar