



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Efectos de la restricción del crecimiento intrauterino por desnutrición, sobre el desarrollo, el aprendizaje y la memoria espacial en la etapa adolescente de la rata.

TESIS

Para obtener el título de Licenciada en Psicología

PRESENTA:

Diana Laura Fernández Chávez

Director de tesis

Dr. César Casasola Castro.

Revisora

Dra. Olga Araceli Rojas Ramos

Sinodales

Dra. María Dolores Rodríguez Ortiz

Dra. Azalea Reyes Aguilar

Dra. Pilar Durán Hernández



Ciudad Universitaria, CD.MX., 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

La elaboración de esta Tesis se llevó a cabo en las instalaciones de la Facultad de Psicología dentro del laboratorio de Farmacología Conductual y Neurobiología de la memoria, del Dr. César Casasola Castro.

AGRADECIMIENTOS

La elaboración de esta tesis me ha llevado por caminos indescriptibles.

Esta tesis ha sido un reto para mí desde el primer momento, mismo que ha conllevado una ruleta constante de emociones, y hoy, al plasmar estos renglones, evoco cada momento de todo el trayecto ya recorrido. Estoy satisfecha de finalmente concluirla.

Esta investigación me ha aportado más a mí de lo que yo pudiera aportarle al mundo. Es por eso que a la primera persona que debo agradecerle, es a mí misma, por haber persistido y no desistido (aunque un sinfín de veces estuvo a punto) durante este proceso. Retarme y demostrarme lo chingona que soy es el mejor regalo que puedo darme y éste es un resultado más de ello. Estoy agradecida con la vida por mostrarme de que soy capaz, por los retos puestos, y por la sabiduría adquirida. Por supuesto que el llegar a donde ahora estoy no hubiera sido posible si no estuviese sustentado por mi mamá; Lucía Chávez, a la cual agradezco por cuidar cada paso que doy, por procurar cada detalle en mi vida y por alentarme. Gracias por escuchar cada plática sobre psicología que te daba después de llegar de la universidad y tener el tiempo de compartir lo feliz que era y soy al hablar del cerebro, de todas mis inquietudes al respecto y de la emoción que causa en mi ser. Siéntete orgullosa, tu sacrificio ha valido la pena. Agradezco a mi hermano Carlos Fernández también, por soportar de inicio a fin de la carrera todos mis tópicos psicológicos (ahora sí me celebrarás el día del psicólogo); gracias por mostrarme que el querer es poder, eres el pequeño y haz conseguido tantas cosas y me has enseñado otras tantas. A los dos, gracias por incluso vivir conmigo cada momento lúgubre, de desánimo y desesperación que conllevó titularme. En ellos siempre tendré el respaldo y la comprensión que necesito. Son mi lugar seguro.

También quiero agradecer a mis tías: Lety e Isabel porque no importa qué pasara, ellas siempre me han querido ver triunfar en todo lo que haga. A mi tía Paty que ya no pudo ser partícipe de este momento pero sé que le hubiera dado gusto verme estar donde hoy estoy y haciendo lo que hago, esta tesis te la dedico a ti también tía.

De manera institucional quiero agradecerle a la UNAM por ser mi segunda casa; por ser el lugar donde se construyen sueños. A la Facultad de Psicología por mostrarme el mundo de las neurociencias y lo fascinante que es. En este lugar consolidé grandes amistades las cuales hallé desde primer semestre. A mis amigos, mi #TEAMPSICO y mi #TEAMNEURO gracias por cada aventura, estrés escolar, salidas, por los dramas, por cada momento. Son muy especiales y los amo con todo mi sistema límbico: Axel, Alister, Fer Magallán, Georgi, Jimena, Bruno, Paola y Eli, y por supuesto a mis incondicionales; mis mejores amigas de la de la universidad; Michelle Aguirre y Myriam Hernández, las adoro con todo mi ser.

A ti, Dr. César Casasola, gracias por no dejarme en la lista de espera de tu laboratorio y permitirme adentrarme en la ciencia. Agradezco que confiaras en mí para realizar este proyecto; has sido el pionero en mis inicios dentro de la investigación. Gracias por la paciencia, por cada observación y corrección a este trabajo. En tu laboratorio he aprendido muchas cosas y he definido lo que quiero ser de grande, al igual que encontré personas a las que les apasiona lo mismo que a mí, como a Zaori y Caro. Gracias infinitas Ale Aguayo, sin ti todo esto tampoco sería posible. Te agradezco el tiempo que me dedicaste desde que pise el lab, por enseñarme desde lo más básico como buscar artículos de investigación hasta hacer perfusiones. Cada palabra, consejo y ayuda en la carrera, en el laboratorio y la tesis siempre las tendré presentes. Tú como el Dr. han sido pilares importantes en mi formación como psicóloga. Finalmente agradezco a mi revisora y sinodales por ser un punto clave en que este trabajo saliera de la mejor manera, por compartirme su tiempo y conocimientos. Las admiro a todas.

Nadie encuentra su camino sin haberse perdido varias veces.

Autor desconocido.

Lo único imposible es aquello que no intentas

Autor desconocido.

Hacer para sentirme bien y no esperar a sentirme bien para hacer.

Victoria Carbajal

ÍNDICE

RESUMEN.....	10
1. INTRODUCCIÓN.....	11
2. ANTECEDENTES.....	14
2.1. Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)	14
2.2. Efectos de la RCIU sobre el crecimiento corporal y el SNC	17
2.3. RCIU y procesos de aprendizaje y memoria.....	29
3. JUSTIFICACIÓN	35
4. OBJETIVOS	36
4.1. Objetivos generales	36
4.2. Objetivos específicos.....	36
5. HIPÓTESIS.....	37
6. MÉTODO	38
6.1. Diseño experimental	38
6.2. Sujetos	39
6.3. Especificaciones éticas	40
6.4. Materiales e instrumentos	40
6.5. Procedimientos	41
6.5.1. Manipulaciones iniciales.....	41
6.5.2. Restricción del crecimiento intrauterino	42
6.5.3. Evaluaciones de desarrollo	42
6.5.4. Habitación al laberinto.....	44
6.5.5. Entrenamiento en el laberinto	44
6.5.6. Prueba de memoria a largo plazo.....	46
6.5.7. Prueba de motricidad.....	46
6.5.8. Morfometría encefálica.....	46
6.6. Análisis de datos.....	48
7. RESULTADOS	49
7.1. Natalidad y mortalidad	49
7.2. Desarrollo de las crías	51
7.2.1. Peso corporal de las crías	51
7.2.3. Correlación talla corporal y peso corporal de las crías.....	53
7.2.5. Medición de longitud craneal de las crías	55
7.2.6. Correlación entre la talla corporal y la medición longitudinal craneal	56
7.3. Aprendizaje y memoria	57

7.3.1. Aprendizaje	57
7.3.2. Memoria	60
7.4. Motricidad	62
7.5. Mediciones encefálicas.....	64
7.5.1. Longitud cerebral	65
7.5.2. Volumen cerebral	67
7.5.3. Peso cortical e hipocampal	68
DISCUSIÓN.....	75
8.1. Efectos de la RCIU-D en el desarrollo.....	75
8.2. Efectos de la RCIU-D sobre el aprendizaje y memoria espacial	78
8.3. Efectos de la RCIU-D con las mediciones morfométricas encefálicas	80
9. CONCLUSIONES	87
10. REFERENCIAS	88

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormona adrenocorticotropa
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
DG	Giro dentado
G	Día gestacional
PND	Día postnatal
PSD	Proteínas sinápticas
RCIU-D	Restricción del crecimiento intrauterino por desnutrición
RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino
SGA	Small for Gestational Age (pequeño para la edad gestacional por sus siglas en inglés)
SNC	Sistema Nervioso Central

RESUMEN

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es una condición gestacional que presenta una etiología multifactorial, en donde, la desnutrición materna severa se ha incluido como uno de sus principales factores causales. La característica clínica mayormente empleada para su diagnóstico es el registro de un bajo peso al nacer (percentil <10), lo cual indica que existió un retardo en el potencial de crecimiento fetal. Esta patología, tiene una ocurrencia que puede alcanzar hasta un 10% dentro de los embarazos, ocasionando altas tasas de mortalidad y morbilidad perinatal. Se ha señalado que las consecuencias que trae consigo la RCIU involucran alteraciones en el neurodesarrollo, la citoarquitectura, la conectividad y la plasticidad neuronal, así como, deficiencias conductuales y cognoscitivas, las cuales se centran principalmente en los procesos de aprendizaje y memoria. Con base en lo anterior esta tesis se planteó como objetivo determinar los efectos que tiene la RCIU en la etapa de adolescencia de crías de rata macho Wistar, sobre el crecimiento corporal, procesos de aprendizaje y memoria espacial, la motricidad fina y sobre la morfometría encefálica, por medio de un diseño experimental de grupos independientes. El grupo experimental (RCIU-D) estuvo constituido por crías (n=10) de madres sometidas a restricción nutricional (50% de alimento con respecto al grupo control) y el grupo control (n=8) sin restricción nutricional. Desde el nacimiento (PND1) hasta el inicio de la adolescencia en el día postnatal 35 (PND35), se registró el desarrollo del crecimiento corporal. Posteriormente, se realizó el análisis del aprendizaje espacial, la memoria espacial y la motricidad fina, consecuentemente, se evaluaron las dimensiones de morfometría encefálicas (PND35-PND65). Los resultados obtenidos con respecto al desarrollo corporal nos muestran que la RCIU-D produjo que en todas las mediciones realizadas (peso, talla corporal y en las dimensiones craneales) se obtuvieran valores significativamente menores con respecto a los valores del grupo control desde el nacimiento hasta la adolescencia. Por otro lado, no se observó un efecto significativo de la RCIU-D en el aprendizaje espacial pero sí en la memoria a largo plazo y en la motricidad fina. Para las mediciones de morfometría encefálica, se encontraron valores significativamente menores para la condición de la RCIU-D en el diámetro vertical y transversal, en el peso de la corteza cerebral y en el índice de proporción de las dimensiones del peso de la corteza cerebral en relación al peso del hipocampo al ser comparado con el grupo control. La elaboración de esta tesis aporta datos relevantes al estudio de una condición anómala gestacional de incidencia común en los embarazos sobre variables que han sido poco estudiadas en una de las etapas más críticas del desarrollo; la adolescencia.

Palabras clave: restricción del crecimiento intrauterino, desnutrición, adolescencia, aprendizaje, memoria, desarrollo, morfometría encefálica.

1. INTRODUCCIÓN

Durante el transcurso de la gestación es esencial un ambiente intrauterino favorable, en el cual el feto en formación pueda obtener los recursos necesarios para lograr un desarrollo y crecimiento óptimo. Para que esto ocurra se requiere de la interacción de diversos factores como el genético (tanto maternos como fetales), nutricional (glúcidos, lípidos, aminoácidos, vitaminas, minerales, agua y oxígeno) y placentario (Amyx et al., 2020, Carrascosa et al., 2000, Kesavan y Devaskar 2019), así como considerar el estado físico y de salud de la madre, al igual que el tamaño uterino; ya que éste será el espacio donde se llevará a cabo el desenlace del crecimiento intrauterino fetal (Cheng et al 2009, Garipey et al 2017).

El crecimiento intrauterino normalmente típico comprende un lapso de tiempo alrededor de 40 semanas o hasta que el embarazo concluya (Sapra et al., 2016), éste está dividido en dos períodos principalmente: 1) período de embriogénesis, el cual abarca hasta la doceava semana; se caracteriza por ser el momento en el que se produce un incremento en el número de células, las cuales darán origen a los diversos órganos y tejidos del feto y 2) período fetal, durante este período se lleva a cabo la maduración funcional de los órganos ya formados hasta permitirles ser aptos para adaptarse a las condiciones que la vida extrauterina demanda (Ballabriga et al.,2001). Sin embargo, en ocasiones, existen diversas circunstancias (tanto exógenas como endógenas) que pueden provocar la aparición de alteraciones durante estos períodos y modificar el curso típico del crecimiento intrauterino, por ejemplo, a consecuencia de la desnutrición materna severa (Datta et al.,1999).

La desnutrición en general se define como un estado patológico a consecuencia de un consumo insuficiente de nutrientes. Esta condición indica que, si bien todos los nutrientes requeridos por la especie están disponibles en la dieta, las cantidades son insuficientes (Morgane et al., 2002) por lo cual se imposibilita la

absorción y el aprovechamiento de éstos en el organismo dando como consecuencia una pérdida anormal de peso (Wisbaum, 2011). Si esto ocurre a lo largo de la gestación, se denomina desnutrición materna y si ésta es crónica, entonces se le denominará desnutrición materna severa (Black, 2018, Carrascosa et al., 2000). La desnutrición materna antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo va a producir alteraciones a nivel placentario, lo cual imposibilitará al feto obtener substratos energéticos durante el período de máxima multiplicación celular; teniendo como resultado, carencias fetales importantes para su desarrollo. Por otro lado, si la desnutrición ocurre durante el tercer trimestre, cuando el ritmo de multiplicación celular es menor y se están constituyendo las reservas energéticas, se tendrán repercusiones únicamente sobre el depósito de grasa corporal el cual se verá reflejado en el peso (Ballabriga et al., 2001, Carrascosa et al., 2000). Es importante recalcar que dependiendo de la severidad de la desnutrición se pueden originar múltiples enfermedades, incluidas la aparición de patologías gestacionales, dentro de las cuales se encuentra la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

La RCIU es considerada un fenómeno anormal uteroplacentario. Se posiciona como la segunda causa de muerte y morbilidad perinatal sólo después de los nacimientos prematuros (Ghidini, 1996). Presenta una ocurrencia del 3-10% de todos los embarazos a nivel mundial (Pryor, 1997). Se caracteriza por ocasionar una reducción o demora significativa en el crecimiento intrauterino del feto, ya que se le impide recibir el suficiente oxígeno y nutrientes para su desarrollo (Sharma et al., 2016), lo que da como resultado mediciones corporales muy bajas con respecto a la edad gestacional. Con frecuencia el bajo peso en esta etapa es referido como un peso al nacimiento correspondiente al décimo percentil o inferior a éste (Winterhager y Gellhaus, 2017). Las consecuencias de una alimentación escasa y deficiente de nutrientes de la madre durante el embarazo se han asociado con alteraciones del desarrollo corporal y sobre los procesos fisiológicos de sistemas como el cardiovascular, el metabólico y el nervioso. En específico, éste último se ha resaltado por ser uno de los sistemas más vulnerables y propenso a presentar mayores efectos negativos (Gagnon, 2003) que se ven reflejados a lo largo del desarrollo cerebral fetal y neonatal, así

como sobre la cognición, principalmente en el aprendizaje y la memoria (Valiente et al., 1999). De hecho, de acuerdo con lo reportado dentro de la literatura científica, se ha demostrado que niños nacidos con RCI presentan un retraso en el desarrollo del sistema nervioso central, con una reducción en el volumen cerebral total y en el tamaño de estructuras cerebrales como la corteza cerebral, los lóbulos frontales, el sistema límbico, el cerebelo y el hipocampo, así como la presencia de alteraciones en la conectividad cerebral (Miller et al., Morgane et al., 1993; 2016; Simões et al., 2017). Lo cual se asocia posteriormente con problemas de aprendizaje, memoria, atención y el las funciones ejecutivas (Hunter et al., 2016; Miller et al., 2016). Estas alteraciones parecen persistir hasta etapas posteriores como la última infancia y la adolescencia (Durán et al., 2017).

Por otro lado, es importante mencionar que dentro de las aproximaciones metodológicas al estudio de la RCIU durante el periodo gestacional, se han empleado diferentes especies de animales como modelos de estudio, incluidos con una alta frecuencia el uso de roedores. Existen diferentes procedimientos para inducir restricción intrauterina del crecimiento, la forma más común y práctica es mediante la disminución selectiva (principalmente proteínas o carbohidratos) o general de la ingesta de nutrientes en las madres, obteniendo así crías con pesos y tallas inferiores al desarrollo normal (ver: Swanson y Davis, 2015). Bajo estas condiciones se han observado deficiencias en el desarrollo cerebral y sobre diversos procesos cognoscitivos (p. ej. Durán et al., 2017; Reyes-Castro et al., 2018; Zhang et al., 2010). Es por lo que, con base en lo anterior, el presente estudio se plateó como objetivo analizar los efectos de la restricción del crecimiento intrauterino por medio de un modelo de desnutrición (consumo de alimento restringido al 50%; RCIU-D) sobre el crecimiento corporal (peso y talla), el desarrollo craneofacial (longitudinal y biparietal), morfometría encefálica (longitudinal, lateral y volumen cerebral total excluyendo al cerebelo y los bulbos olfatorios), el peso cortical e hipocampal, la motricidad fina y los procesos cognoscitivos de aprendizaje y memoria espacial en ratas macho durante una de las etapas críticas del desarrollo; la adolescencia.

2. ANTECEDENTES

2.1. Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)

La RCIU es una condición gestacional patológica comúnmente ocasionada por una alteración anatómica y/o funcional en el sistema feto-placenta-madre, que priva al feto de un aporte suficiente de nutrientes: glucosa, aminoácidos esenciales y oxígeno (Sharma et al., 2016; Soothill et al., 1992; Verma y Chaudhary, 2015). En el producto se caracteriza por una demora o reducción en el crecimiento intrauterino vinculado a características clínicas de desnutrición (Sharma et al., 2016) y a un bajo peso fetal o al nacimiento, este último es un indicador de que el feto no alcanzó el potencial de crecimiento estimado para su edad de gestación (Prieto et al., 2008). A menudo la restricción del crecimiento intrauterino se determina a partir de un peso fetal o al nacimiento por debajo del percentil 10, ello con respecto a la distribución normal del peso estimado para la edad gestacional (Aldrete et al., 2015; Winterhager y Gellhaus, 2017). Otras referencias consideran un peso o talla del feto o recién nacido inferior al tercer percentil o menor a dos desviaciones estándar de la media para la edad gestacional (Black et al., 2013; Chatelain, 2000), reservando la denominación *pequeño para la edad gestacional* (SGA, por sus siglas en inglés *Small for Gestational Age*) para los casos con un peso al nacimiento inferior al décimo percentil, teniendo en consideración a los casos en los que un bajo peso al nacimiento puede ser constitutivamente normal.

La prevalencia de la restricción intrauterina del crecimiento se ubica entre el 3 y el 10% de todos los embarazos a nivel mundial (Pryor, 1997), siendo la segunda causa de mortalidad y de morbilidad perinatal (Ghidini, 1996). Estimaciones realizadas con base en 22 estudios de cohortes poblacionales en 23 países (Black et al., 2013), han calculado en el año 2010, ocurrieron 32 millones de casos de recién nacidos con un peso pequeño para su edad gestacional (SGA) y que el 27% de todos estos nacimientos correspondió a países de ingresos bajos y medios. En cuanto a México, en el año 2008 se obtuvo un registro de esta condición con una incidencia del 8% (Zepeda et al., 2012), de acuerdo con

la Encuesta Nacional de Niños, Niñas y Mujeres ENIM 2015. Del total de la población de recién nacidos registrada en México que fueron pesados al nacer correspondientes al 98.7% de todos los nacimientos y con un peso promedio de 3.400 gramos. Aproximadamente el 10% de ellos pesó menos de 2,500 gramos, mientras que uno de cada ocho menores de cinco años (12%) presentó desnutrición crónica, 4% tuvo bajo peso al nacer y el 1% estaba demasiado delgado en relación con su talla. El resto de los recién nacidos pesados se encontraban dentro del peso promedio registrado (ENIM, 2015).

La etiología de la RCIU es multifactorial, los principales factores causales pueden tener su origen en alteraciones maternas, placentarias, fetales o genéticas (Sharma et al., 2016). Si bien las causas que conducen a la aparición de una RCIU pueden presentarse en cualquier momento durante el desarrollo embrionario y fetal, se ha observado que su impacto perjudicial es mayor si éstas ocurren en los primeros meses del embarazo (Phillips et al., 1994). De acuerdo a Arango y Grajales (2010), las alteraciones maternas, la disfunción placentaria y los trastornos genéticos, congénitos y del embarazo se consideran como factores principales asociados a la ocurrencia de la restricción intrauterina del crecimiento. En la siguiente tabla (tabla 1) se refieren algunos de los principales factores de ocurrencia relacionados con la RCIU, los cuales son clasificados como maternos, placentarios y fetales.

Principales factores de ocurrencia

Maternos	<p>Sociodemográficos: edad materna (<16 y >35 años), bajo nivel socioeconómico y educativo,</p> <p>Nutricionales: IMC pregestacional bajo, pobre ganancia de peso durante la gestación, anemia materna,</p> <p>Enfermedades: enfermedad pulmonar severa, cardiopatía, anemia de células falciformes, diabetes mellitus, trastornos del estrés o psiquiátricos,</p> <p>Vasculares: HTA crónica, preeclampsia,</p> <p>Renales: glomerulonefritis, nefritis lúpica, nefrosclerosis arteriolar, etc.</p>
Placentarios	<p>Invasión trofoblástica anormal, infartos placentarios múltiples, anomalías vasculares umbilicoplacentarias, inserción anormal del cordón, placenta circunvalada, coriangioma, etc.</p>
Fetales	<p>Anomalías cromosómicas: trisomía 12, 18, 21, monosomía (45x0), deleciones y disomía uniparental,</p> <p>Malformaciones congénitas: ausencia de páncreas fetal, anencefalia, hernia diafragmática, onfalocele, gastrosquisis, agenesia/displasia renal, malformaciones múltiples,</p> <p>Embarazos múltiples: gestaciones múltiples, gemelos monocromáticos, transfusión feto-fetal, gemelos discordantes, triples</p> <p>Infecciones: rubeola, citomegalovirus, sífilis, toxoplasmosis, etc.</p>

Tabla 1. Clasificación de los principales factores que desencadenan la restricción del crecimiento intrauterino. IMC: índice de masa corporal, HTA: hipertensión arterial. (Modificada de Arango y Grajales, 2010).

La restricción del crecimiento intrauterino se divide en dos categorías principales: tipo I o simétrica y tipo II o asimétrica (Resnik, 2002). La condición simétrica se refiere a un patrón de crecimiento en el cual tanto la cabeza como el esqueleto y la circunferencia abdominal del feto están disminuidos proporcionalmente, lo que se considera indicativo de un daño en el desarrollo embrionario temprano, tal como anomalías cromosómicas, malformaciones congénitas, la presencia de sustancias químicas o infecciones, que tiene lugar cuando el crecimiento fetal ocurre de forma primaria por la división celular (Resnik, 2002).

Su porcentaje de incidencia es del 20 al 30% de los casos de restricción y las tasas de morbilidad y mortalidad neonatal son más altas en este tipo de RCIU (Reece y Hobbins, 2007). En cambio, la restricción asimétrica hace referencia a una circunferencia abdominal desproporcionadamente menor con respecto a la circunferencia cefálica, lo cual es usualmente una consecuencia de la inadecuada o limitada disponibilidad de sustratos para el metabolismo fetal, debido comúnmente a factores vasculares maternos o placentarios (Resnik, 2002). Este tipo de RCIU representa entre el 70 y el 80 % de los casos (Reece y Hobbins, 2007). Por otro lado, el bajo peso al nacer también puede clasificarse de acuerdo con el rango del peso medido en percentiles que el bebé presenta al momento de nacer, lo que determinará el grado de severidad de la restricción, ya sea 1) leve: cuando el peso del neonato se encuentra dentro de los percentiles 5 y 10, 2) moderado: situado dentro del rango de 2-5 percentiles y 3) severo: peso por debajo del percentil 2 (Rodríguez, 2013).

2.2. Efectos de la RCIU sobre el crecimiento corporal y el SNC

2.2.1. RCIU y crecimiento corporal

Las condiciones intrauterinas, el componente genético y el estado nutricional materno son elementos claves para un buen desarrollo y crecimiento fetal. Es posiblemente la nutrición el mayor factor ambiental de influencia para que estas variables tengan un buen desenlace a lo largo de la gestación y posterior a ella en la vida extrauterina. Se requiere un suministro adecuado de nutrientes esenciales para el mantenimiento del crecimiento, así como para el desarrollo normal de todas las funciones fisiológicas (Morgane et al, 2002, Sharma et al., 2016).

La apreciación de la evolución del crecimiento en las diferentes dimensiones corporales durante el embarazo y la formulación de predicciones posteriores en la etapa neonatal, requieren de la realización de mediciones específicas. Las comúnmente empleadas son conocidas como medidas biométricas y comprenden habitualmente el diámetro craneal biparietal, la longitud cráneo-caudal, peso fetal estimado, la circunferencia abdominal o la longitud del fémur (D Kabiri et al., 2019; Resnik, 2002). Ya en el nacimiento, se evalúan parámetros conocidos como índices antropométricos dentro de los cuales se incluyen también el peso, la talla, longitud del fémur, el perímetro cefálico, entre otros (Cárdenas-López et al., 2005; Hasegawa et al., 2015). Estas variables corporales son relevantes debido a que arrojan información sobre el estado vital de salud de los bebés. Por ejemplo, el peso, refleja el estado nutricional del recién nacido, el perímetro cefálico es un indicador indirecto del desarrollo neurológico y la talla o longitud denota el tamaño corporal y el desarrollo óseo (Cárdenas-López et al., 2005). Un bebé mexicano nacido a término (37-42 semanas) y sin ninguna complicación gestacional, tiene un peso que oscila entre el percentil 10 y el 90 correspondientes a los 3.175 y 4.0 kg (Cordón et al., 1997). En promedio el peso del recién nacido es de 3.350 gramos, la talla de 50 centímetros y un perímetro cefálico que oscila entre 33.0 y 37.0 cm (MacDonald y Seshia, 2017). No obstante, aquellos fetos que se desarrollaron en condiciones intrauterinas adversas, como lo es la RCIU, presentarán un peso significativamente menor con respecto a su edad gestacional, inferior al décimo percentil (Aldrete et al., 2015; Winterhager y Gellhaus, 2017), una talla (altura) inferior al tercer percentil o menor a dos desviaciones estándar de la media para la edad gestacional (Chatelain, 2000); con una circunferencia abdominal inferior al percentil 2.5 para la edad gestacional (Peleg et al., 1998).

Con respecto a los modelos animales, particularmente las investigaciones centradas en el estudio de roedores en las etapas prenatales y postnatales han evaluado variables del crecimiento corporal por medio de mediciones biométricas como el diámetro biparietal craneal o el diámetro abdominal para determinar la evolución del crecimiento en las crías por medio de técnicas de imagenología, como la ultrasonografía fetal (Quibel et al., 2015). De igual forma,

a partir del nacimiento y durante las diferentes etapas que corresponden al ciclo de vida (figura1) también se evalúa el peso y la talla corporal, así como la masa y grasa corporal o variables óseas (Engelbregt et al., 2004).

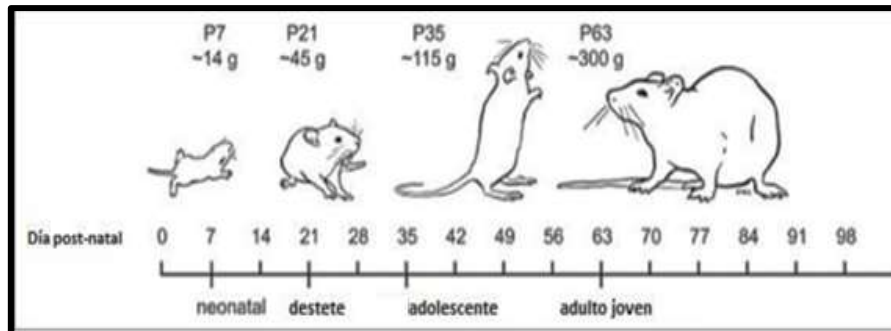


Figura 1. Etapas del desarrollo en ratas. Se muestra la etapa de desarrollo correspondiente al día postnatal de las crías con sus respectivos pesos (Tomé et al., 2016).

Los estudios que emplean como paradigma experimental la RCIU con desnutrición prenatal, suelen centrarse más en evaluar el peso y la talla corporal como indicadores de que, al igual que en los humanos, estas son variables que tienen un efecto negativo en el crecimiento (Albarrán-Bravo et al., 2008; Barbeito-Andés et al., 2018; Engelbregt et al., 2001). Se sabe que en ausencia de restricción del crecimiento intrauterino, el peso promedio de una cría de rata al momento del nacimiento varía entre los 6 y los 8 g con una talla de 7cm (Engelbregt et al, 2004; Ikeda et al, 2016; Juncao et al., 2016; Tomé et al., 2006; Yee et al., 2016) mientras que el peso corporal al momento del nacimiento en crías de rata provenientes de condiciones de restricción nutricional, oscila en promedio entre los 4 y 6 g, aunque este dato ha sido reportado en pocas investigaciones y una talla de 5 cm (Aravidou et al., 2013; de Brito et al., 2015; Engelbregt et al., 2004). Adicionalmente a ello, algunos estudios como los realizados por Pucciarelli, 1992 y Woodall, 1996 han evaluado dimensiones en el cráneo y en el tamaño de la cabeza, encontrando que tras una desnutrición prenatal materna severa, se obtienen mediciones menores en comparación de aquellas crías bien nutridas durante la gestación.

Es importante mencionar que algunos estudios refieren que hay probabilidades altas de alcanzar los estándares estimados en talla y peso para la edad y sexo (en humanos) durante el transcurso postnatal, ello debido a un fenómeno conocido como crecimiento compensatorio (en inglés: *catch-up growth*). Este fenómeno produce un crecimiento acelerado en la etapa postnatal a consecuencia de un aumento en el consumo adecuado y enriquecido de nutrientes posterior a la exposición de un periodo de privación alimenticia prenatal (Atul et al., 2017; Cianfarani et al, 1999; Singhal y Lucas 2004). En niños pequeños puede ocurrir dependiendo de la edad y la severidad del daño (Campisi et al., 2019; Pando et al., 2010) mientras que en modelos animales de RCIU con manipulación en el consumo de alimentos, suele presentarse cuando hay una alimentación rica en nutrientes de manera prolongada posterior a una restricción alimentaria severa (Cianfarani et al, 1999; Singhal y Lucas 2004).

2.2.2. RCIU y el sistema nervioso central

La formación del sistema nervioso central ocurre por fases que siguen una secuencia asincrónica la cual varía entre las regiones que conforman al cerebro e incluso entre especies animales (Rodier, 1980). El desarrollo cerebral inicia aproximadamente a partir de la tercer semana de gestación en los seres humanos (Purves et al., 2004) y en las ratas ocurre en los días de gestación 6 a 13 (Gressens et al., 1997). Durante el desarrollo embrionario del sistema nervioso humano y animal se presentan diferentes fases propiciadas por la síntesis de componentes celulares como ácidos nucleicos y proteínas (Morgane et al., 2002); sin embargo el desarrollo normal del cerebro no solo depende de esta secuencia de fases, sino también de las múltiples reacciones metabólicas que regulan estos eventos celulares (Tonkiss et al., 1993) así como de la presencia de diferentes hormonas, las cuales tienen un efecto directo sobre algunas fases del desarrollo cerebral (la proliferación, crecimiento y la diferenciación de las células nerviosas), además de que participan en la modulación celular promoviendo su metabolismo y jugando un papel importante en la diferenciación sexual a nivel estructural, conductual y cognitivo

(Inozemtseva y Caberos, 2011; Rosenzweig y Leiman 1992. Es de suma importancia entender que el desarrollo cerebral no se reduce al crecimiento total o la ganancia en el peso total del cerebro, sino que implica el conjunto de todo lo elementos anteriormente mencionados (Morgane et al., 2002; Morgane et al., 1993).

Las fases del desarrollo cerebral comienzan con la neurogénesis o proliferación celular (semana 1 a la 7 de la gestación humana), la gliogénesis, seguidas por la migración neuronal y glial (semana 8 a la 15 de la gestación humana), la diferenciación celular la cual está acompañada de un aumento del tamaño celular (semana 16 a la 26 de la gestación humana), la proliferación (5 a 16 semanas de la gestación humana) y ramificación tanto de dendritas como axones, finalizando con la maduración, incluida la mielinización y la sinaptogénesis (a partir del tercer trimestre de la gestación humana) (Keays., 2007; Morgane et al., 2002; Mtui et al., 2016; Portellano et al., 2007; Stiles y Jernigan., 2010). En relación a los roedores, específicamente en los ratones y ratas, el período de desarrollo entre el aislamiento del surco neuronal y el inicio de la migración neuronal se extiende desde el día embrionario 6-7 hasta 12-13 (Gressens et al., 1997). Para que esta secuencia de fases ocurra de manera adecuada, el sistema nervioso depende de por lo menos tres factores críticos: 1) la carga genética, 2) el enriquecimiento y estimulación ambiental y 3) una nutrición adecuada de la madre gestante (Morgane et al., 1993). Alteraciones en uno o varios de estos factores, propiciarán anomalías del desarrollo cerebral prenatal, ocasionando disfunciones en diversos grados (figura 2).

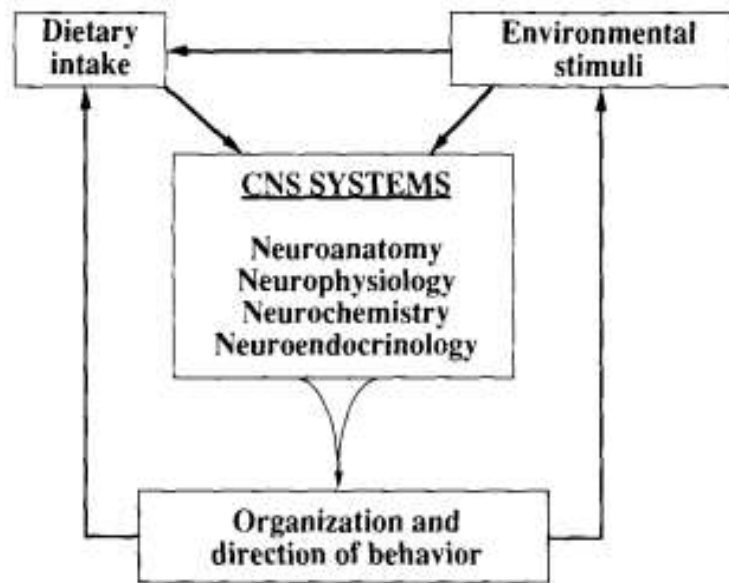


Figura 2. Interacciones de la dieta y el ambiente. Se presenta el esquema realizado por Morgane en 1993, donde se muestra cómo la dieta y el ambiente afectan el funcionamiento del sistema nervioso y la conducta.

Las enfermedades gestacionales, dentro de las cuales se encuentra la RCIU, se han señalado como una de las principales causas de origen de dichas anomalías sobre todo si su ocurrencia se deriva de un inadecuado consumo en nutrientes, por ejemplo a consecuencia de la desnutrición materna severa, condición que interfiere con el curso adecuado de las fases del desarrollo del cerebro anteriormente mencionadas (Cintra et al., 1997; Morgane et al., 2002) como en la proliferación de neuronas, células gliales y la mielinización (Manjarrez et al., 1993). Los efectos de la desnutrición pre y postnatal en el cerebro generan importantes alteraciones que se ven mayormente reflejadas en aspectos neurofuncionales que en el peso cerebral, como: las conexiones neuronales, el establecimiento de circuitos cerebrales y neuronales, y en la síntesis de neurotransmisores (Medina et al., 2008; Morgane 1993). Así mismo, se pueden ocasionar profundos desajustes en vías metabólicas que pueden afectar directa o indirectamente a los procesos del desarrollo y crecimiento celular (Hernández y Manjarrez, 2019; Herrera et al., 2005).

El grado de afectación cerebral a consecuencia de la RCIU por desnutrición, dependerá del momento en el cual aparezca esta condición en el embarazo tanto en humanos como en roedores. Si tiene un inicio temprano, es decir, antes de las 34 semanas de gestación humana y durante la primera semana de gestación en ratas; el riesgo de daño en el SNC es elevado, ya que conduce a generar anomalías importantes en el neurodesarrollo, porque la insuficiencia de nutrientes interfiere con los procesos básicos del desarrollo cerebral: la formación celular y de tejido, sucesos que ocurren al principio de la gestación (Morgane et al., 2002). Por otro lado, si su inicio es tardío; después de 34 semanas de gestación humana y durante la última semana de gestación en ratas, se considera como aparición benigna, ya que el riesgo de presentar alteraciones permanentes en el desarrollo nervioso es menor debido a que el cerebro ya se encuentra totalmente organizado y con regiones maduras funcionalmente (Alippi et al., 2002; Bacardí et al., 2014; Castro et al., 2015; Rondán y Díaz., 2002; Rosenzweig y Barnes., 2003).

Por otro lado, en relación al desarrollo cerebral de los roedores, en específico las ratas; el cerebro se desarrolla muy activamente durante los primeros 17 días posteriores al nacimiento y es justo a partir del día postnatal 7 (PND7) cuando se inician los procesos sinaptogénicos y las migraciones secundarias; al día 14 postnatal (PND14) se estima que más del 80% de las migraciones celulares y de los circuitos locales están ya establecidos (Larramend et al., 1969; Mogane et al., 1993; Purpura et al., 1964).

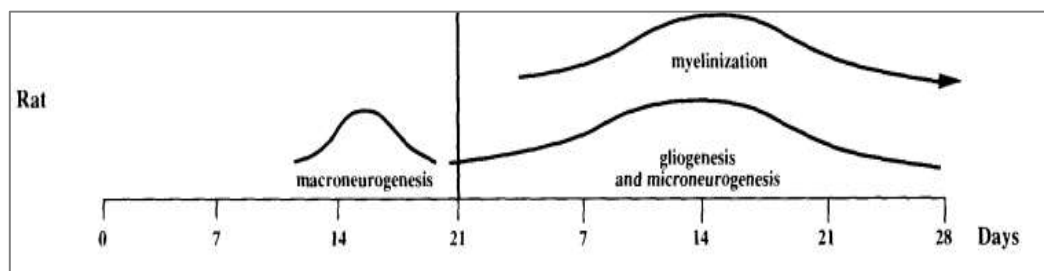


Figura 3. Desarrollo cerebral en ratas. Se muestra una línea del tiempo donde se esquematiza algunas de las fases del desarrollo cerebral en relación a los días postnatales (PND) de las ratas (Morgane et al., 1993).

Específicamente el desarrollo de la corteza cerebral se lleva a cabo lentamente hasta el día postnatal 21 (PND21) y el hipocampo entre los días postnatales 14 y 17 (Winick et al., 1969). El desarrollo del hipocampo está ligado a la maduración de las funciones cognoscitivas correspondientes al aprendizaje espacial y a la memoria. Esta estructura presenta un periodo crítico en su desarrollo para procesar la información almacenada en la memoria, que depende de la actividad y los mecanismos de plasticidad dentro del hipocampo (Lahtinen et al., 2002; Leblanc et al., 1997; Xiaoyan et al., 2018) dicho periodo ocurre durante los días postnatales del 21 al 25 (Kloc et al., 2020). En cuanto a la corteza cerebral, se ha señalado que uno de los períodos críticos en su desarrollo ocurre durante la adolescencia (PND 35) ya que se presenta un efecto significativo en la plasticidad de las regiones corticales (Froemke et al., 2007; Hübener et al., 2014; Kuhlman et al., 2013) por ejemplo en la corteza prefrontal, parietal posterior y corteza temporal (Koppensteiner et al., 2019). Además de que se conoce que los cambios derivados de las hormonas sexuales durante la pubertad y adolescencia están implicados en la dinámica de la reorganización estructural de materia gris y blanca en el desarrollo del cerebro humano (Peper et al., 2011). El desarrollo y maduración de la corteza cerebral y del hipocampo se ven comprometidos cuando hay una desnutrición prenatal severa de por medio (Dobbing et al., 1971).

De acuerdo con diferentes estudios, llevados a cabo tanto en humanos como en modelos animales de RCIU, se ha demostrado que diversas áreas del cerebro se encuentran comprometidas ante esta condición, ya que generan cambios en la neuroquímica, la fisiología y la anatomía del cerebro (Hall et al., 2017; Liu et al., 2011; Malhotra et al., 2015; Maliszewski et al., 2017). Algunos cambios en estructuras cerebrales donde se han observado diferencias asociadas a la restricción nutricional son, por ejemplo, una reducción del volumen frontal e incremento del volumen talámico (Benavides-Serralde et al., 2009). Disminución de capas neocorticales (Barnes y Altman, 1973; Gopinath et al., 1976) una demora en la astrocitogénesis en la neocorteza, tractos de sustancia blanca, una reducción en el número de células gliales de la corteza cerebral (Bass et al., 1970), en el hipocampo, en los ganglios basales, el cerebelo y el tallo cerebral,

así como una diferenciación neuronal, sinaptogénesis y apoptosis anormal (Gressens et al., 1997), cambios en la conectividad de regiones cerebrales altamente interconectadas como las regiones temporo-parietal, estriado, hipocampo, cerebro medio y tálamo (Barbeito-Andrés et al., 2018), así como en diferentes fascículos, como los tractos corticoespinal, fascículos del cíngulo, fronto-occipital, longitudinal superior e inferior (Saunavaara et al., 2017).

El estudio realizado por Batalle en 2012, con lactantes de un año de edad de un hospital clínico en Barcelona, ejemplifica las anomalías cerebrales asociadas con la restricción intrauterina del crecimiento. Su estudio de cohorte prospectivo, incluyó a 24 bebés nacidos bajo la condición RCIU y a 32 bebés controles. En este estudio se usó imágenes por resonancia magnética de difusión para obtener redes cerebrales y analizar su reorganización cerebral en los circuitos de sustancia gris y blanca. Los resultados mostraron que los bebés con RCIU presentaron una disminución en el volumen de la sustancia gris, del hipocampo, así como un retraso importante en el desarrollo cortical. Estos hallazgos se asociaron con un rendimiento no normotípico durante la evaluación en una escala de neurodesarrollo para niños pequeños (BSID-III). Los niños con RCIU presentaron una disminución en los puntajes de cognición referentes al lenguaje y a la actividad motora.

Por otro lado, Ruff en 2017 realizó un análisis neuroanatómico de cerebros de crías de rata por medio de imágenes de resonancia magnética de difusión en el cual cambios en la materia gris y blanca a las 3 semanas de edad en donde se observó, una reducción de la densidad en los niveles de mielinización del cuerpo calloso, el quiasma óptico, el núcleo accumbens, el núcleo caudado, la cápsula interna, los núcleos septofimbrial y septal lateral, y en las regiones CA2 y CA3 del hipocampo. Adicionalmente en este estudio se empleó la tinción de NeuN para estudiar a los oligodendrocitos en dichas regiones, lo que se encontró fue una reducción en la densidad de éstos en las estructuras ya descritas para aquellos animales con RCIU. En este estudio también se incluyó una evaluación

conductual en la motricidad, en donde se demostró la presencia de alteraciones neuromotoras en animales con RCIU.

El hipocampo es una de las estructuras cerebrales más susceptibles a la desnutrición y restricción del crecimiento gestacional. Por ejemplo, en el estudio de Lodygensky y colaboradores (2008), la morfometría basada en voxel, detectó diferencias significativas en el volumen de materia gris en el hipocampo, ello entre un grupo de infantes prematuros con RCIU comparado con un grupo de infantes sin restricción del crecimiento, pareado en edad gestacional. Este hallazgo fue confirmado por la segmentación manual del hipocampo, en la que se observó una reducción en su volumen después de la RCIU. Los autores concluyeron que el desarrollo del hipocampo en la RCIU está alterado y que podría ser el resultado de una combinación de la exposición a la hormona corticosteroide materna, la hipoxemia y la deficiencia de micronutrientes.

Al estudiar la estructura hipocámpica por microscopía electrónica, He. y sus colaboradores (2018) encontraron cromatina condensada y acumulada en el hipocampo fetal (GD20) de ratas hembra con restricción nutricional prenatal en comparación con un grupo control sin restricción alimenticia, lo que sugiere una apoptosis hipocámpica temprana. En el cerebro de ratas adultas (24 semanas), hallaron que en el grupo con RCIU hubo una disminución en el número de neuronas, cuerpos celulares inflamados y encogimiento nuclear en las regiones CA1, CA3 y DG del hipocampo, lo que demuestra que la restricción nutricional induce cambios morfológicos anormales en el hipocampo. En cuanto a la neuroquímica hipocámpica, Maliszewsk-Hall y colaboradores (2017) empleando espectroscopia por resonancia magnética en crías de rata de siete días de edad, observaron diferencias en el perfil neuroquímico de las crías con inducción de RCIU en el día gestacional 19, en comparación con un grupo control de crecimiento normal. El grupo con RCIU presentó una disminución en la concentración de fosfocreatina, glutatión, taurina, colina total y creatina, así como en la proporción glutamato/glutamina en la neocorteza y una disminución en los niveles de taurina en el hipocampo y estriado. Los autores refieren que

niveles bajos y persistentes de estas sustancias conducen a deficiencias a largo plazo en el neurodesarrollo. En un sentido similar, se ha reportado (Durán et al., 2017) que crías de ratón provenientes de una condición de restricción (50%) calórica nutricional perinatal, presentaron una expresión significativamente menor de una proteína postsináptica (sinaptofisina) a los 45 días postnatales, así como una mayor expresión de receptores a insulina en el hipocampo. Lo anterior acompañado de deficiencias en el aprendizaje espacial. Los autores señalan que los cambios conductuales pueden ser resultado de una alteración en la regulación hormonal de la plasticidad sináptica.

Gressens en 1997, señalan que la deficiencia alimenticia durante el embarazo, ocasiona efectos adversos sobre el neurodesarrollo embrionario de las crías de rata, alterando la proliferación, migración, sinaptogénesis e inclusive la mielinización, lo que repercute en la citoarquitectura, la bioquímica y la fisiología del cerebro. Estos autores refirieron que la restricción proteica materna en etapas tempranas de la gestación, genera en las crías una demora en la astrogénesis, en la producción de hialuronano en la matriz extracelular, esto último indicando un nivel bajo de proliferación y migración celular en el tejido embrionario, una diferenciación neuronal anormal, así como una sinaptogénesis anormal, demostrada por el incremento en la expresión de sinaptofisina en los ganglios basales y, finalmente, un decremento en la muerte celular programada (Gressens et al., 1997). Estos cambios celulares en el neurodesarrollo embrionario, pueden afectar negativamente el desarrollo de las redes neurales que le subyacen a las funciones cerebrales.

Es importante señalar que los estudios realizados de la RCIU durante la adolescencia etapa de interés de esta tesis (la cual abarca del día postnatal 35 hasta el día postnatal 63 o 65 de acuerdo con algunos autores como Eilan y Romeo, 2012; Spear, 2000, Tomé et al., 2016) han sido muy escasos tanto en humanos como en modelos animales debido a que durante esta etapa se presenta una variedad de cambios neuroanatómicos y del comportamiento (Foulkes y Blakemore., 2018; Vijayakumar et al., 2018) siendo especialmente la

corteza cerebral quien sufre los mayores cambios debido a la reorganización celular y al incremento de la sustancia gris y blanca (Juraska y Willing., 2017; Luna et al., 2011). Pese a ello, los estudios experimentales en animales jóvenes con RCIU indican que esto resulta en una densidad neuronal menor en múltiples regiones del cerebro, así como una pérdida en el volumen cerebral y en los niveles de mielinización. Por otra parte, presentan una morfología cerebral alterada donde hay particularmente pérdida de materia gris y blanca, lo cual ocasiona un importante retraso en el desarrollo cortical (Batalle et al., 2016). Con respecto al hipocampo; se ha señalado una reducción en su volumen total (Barbeito-Andrés et al., 2018; Gilchrist et al., 2018). Por otra parte, se ha reportado que al comparar el efecto de la RCIU sobre aspectos neuroanatómicos entre machos y hembras; no se encuentran diferencias significativas entre sexos. Por ejemplo: en los resultados de la investigación de Barbeito y colaboradores (2018), no se señalan diferencias significativas al comparar el volumen cerebral entre hembras y machos. Lo mismo ocurre en los resultados obtenidos por Ohishi y colaboradores (2010) y Reyes y colaboradores (2016) al evaluar el peso cerebral. A su vez He y colaboradores (2018) no encontraron diferencias significativas al comparar la morfometría cerebral, celular, ni en la estructura del hipocampo, entre machos y hembras con RCIU.

Por otro lado, existen evaluaciones complementarias que se centran en relacionar las variaciones de las dimensiones o partes (anatómicas, fisiológicas y las que puedan darse entre éstas) que conforman a un organismo durante los procesos involucrados en la ontogenia, como: tejidos, órganos, la arquitectura corporal; peso, longitudes, volumen, etc. (Condori et al., 2018, Vasseur et al., 2018), lo cual permite conocer las diferencias en proporción que se obtienen al contrastar dichas dimensiones. Estas evaluaciones están dadas por los estudios de alometría. En específico, refiriéndose al crecimiento, la alometría explica que existe un crecimiento diferencial en las partes que conforman a un organismo vivo, es decir, nos señala que las dimensiones de los organismos no crecen todas con la misma intensidad y ritmo entre ellas (Montgomery et al., 2016) debido a que el crecimiento se centrará principalmente en el aspecto funcional; esto quiere decir que sólo aquellas partes de mayor importancia fisiológica son

las que estarán mejor desarrolladas que aquellos que tienen menor importancia a lo largo del crecimiento (Condori et al., 2018; Sansalone et al., 2020; Smaers et al., 2019).

En el contexto del crecimiento y evolución de las regiones del cerebro, la alometría cuantifica cómo las regiones cerebrales cambian de tamaño en relación entre sí o en relación al tamaño general del cerebro (Barton y Harvey., 2020; Smaers et al., 2019). El uso de este estudio permite aproximarse a la comprensión de los organismos como un todo y no como la suma de sus partes (Tsuboi et al., 2018). En este sentido, la RCIU ha sido relacionada con los cambios morfométricos, neuroquímicos y celulares en el cerebro; generados tras una desnutrición gestacional, principalmente por una disminución en el consumo proteico que repercute de forma negativa en el desarrollo del SNC y posteriormente en el desarrollo de procesos cognoscitivos como lo son: la solución de problemas, la atención, las funciones ejecutivas, la organización visomotora, las habilidades verbales complejas y con los procesos de aprendizaje y la memoria (de Bie et al., 2015;Geva et al., 2006; 2008).

2.3. RCIU y procesos de aprendizaje y memoria

De acuerdo con toda la evidencia anterior se demuestra que la nutrición prenatal juega un papel sustancial en el suministro de los recursos necesarios para el adecuado funcionamiento del organismo, incluyendo los procesos del desarrollo en general y la formación integral de los sistemas orgánicos, como el nervioso, endocrino, cardiovascular, gastrointestinal e inclusive la regulación del comportamiento (Konycheva et al., 2011). La desnutrición experimentada durante el período prenatal temprano en la rata conduce a cambios significativos y a menudo permanentes en la anatomía, la fisiología y bioquímica del cerebro que se ve relegado directamente sobre la conducta humana y animal (Altmant et al., 1970; Bedi et al., 1987; Morgane et al., 1978; Tonkiss y Galler 1990). Por ejemplo, la evidencia científica ha mostrado que los niños que nacen con RCIU

están predispuestos a presentar deterioro neurológico y cognoscitivo a largo plazo, asociado con dificultades conductuales, de aprendizaje y de memoria (de Bie et al., 2015; Geva et al., 2008), éstas dificultades representan un riesgo de problemas del neurodesarrollo posterior, en la edad escolar (Vollmer y Edmonds, 2019). Empleando resonancia magnética funcional y evaluación neuropsicológica en niños de entre 4 y 7 años de edad con diagnóstico de RCIU, se ha observado un desempeño pobre en mediciones de memoria, así como una menor actividad en la región hipocampal izquierda en comparación con los niños que nacieron con un tamaño apropiado para su edad gestacional (de Bie et al., 2015). En un mismo sentido, Geva y colaboradores (2006), observaron dificultades de memoria a corto plazo en el procesamiento verbal y visoespacial en 110 niños diagnosticados previamente con RCIU. Los autores señalan que los resultados reflejan un déficit de memoria ejecutiva en estos niños característico de la red neuronal hipocampal-prefrontal. Este mismo grupo de investigación, en un estudio prospectivo a largo plazo (Geva et al., 2008), evaluó la capacidad de memoria verbal a corto plazo en niños diagnosticados al nacer con RCIU (n= 138), comparada con un grupo control sano (n= 64). Las habilidades de memoria verbal fueron evaluadas a los 9 años en los niños, en cuatro modalidades, auditivo-oral, auditivo-escrito, visoespacial-oral y visoespacial-escrito. Adicionalmente se evaluó la competencia cognoscitiva a través de la escala de inteligencia de Wechsler para niños. Los resultados mostraron diferencias significativas en el grupo RCIU en memoria a corto plazo en las condiciones auditivo-oral, auditivo-visoespacial y en el procesamiento de entrada/salida, con un efecto significativo de la competencia cognoscitiva en las cuatro modalidades. Los autores señalan que los resultados sugieren una relación a largo plazo entre un crecimiento prenatal anormal y deficiencias en memoria verbal a corto plazo al final de la primera década de vida.

Con respecto a estudios en modelos animales, específicamente en roedores, Zhang y su grupo de colaboradores (2010), estudiaron los efectos de la restricción alimentaria durante el embarazo sobre los procesos de aprendizaje y la memoria espacial. Estos investigadores dividieron a ratas Wistar preñadas en un grupo control (n=9) con alimentación *ad libitum* y un grupo RCIU (n=8) que

recibió el 50% de la ingesta diaria de alimentos con respecto a la ingesta del grupo control, desde el inicio de la gestación hasta el final de la lactancia de sus crías. Los autores evaluaron el aprendizaje y la memoria espacial en la etapa adulta de las crías, correspondiente al día postnatal 70 (correspondiente a la adultez joven). La evaluación conductual se realizó a través del laberinto acuático de Morris. Los resultados mostraron que la condición de restricción alimentaria produjo un deterioro en el aprendizaje y la memoria de las crías, así como una disminución del número de neuronas en las regiones CA1, CA3 y giro dentado del hipocampo.

Reyes-Castro y colaboradores (2018), evaluaron los efectos de una dieta materna baja en proteínas durante la gestación y/o lactancia sobre el aprendizaje espacial de las crías macho de rata. En este estudio se redujo la nutrición proteica (10% caseína vs 20% del control) en las madres, ya sea durante el embarazo, la lactancia, en ambas o en ninguna (control) y se evaluó a las crías a través del laberinto de Morris en el día postnatal 75 (correspondiente a la adultez joven). Se observó que los animales provenientes de las condiciones de restricción proteica requirieron de un número mayor de sesiones para aprender la tarea, siendo el grupo con restricción prenatal quién tuvo un mayor efecto tras ser comparado con el grupo con restricción posnatal. Resultados similares se observaron en la prueba de memoria, 24 horas después. Adicionalmente los autores encontraron niveles mayores de corticoesterona y ACTH en sangre de los sujetos restringidos, así como un menor número de fibras musgosas y de espinas dendríticas totales, delgadas y fungiformes en la región CA2 y CA3 del hipocampo de las crías con restricción proteica. De forma similar Wang y Xu (2007), analizaron los efectos de la desnutrición proteica (6% vs 20%) perinatal sobre la concentración del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el desempeño en aprendizaje y en la memoria espacial en ratas jóvenes de cuatro semanas de edad. Los autores reportaron que las crías de rata alimentadas con la dieta baja en proteínas, presentaron un peso corporal menor y un cerebro con un peso ligeramente de menor que el de las crías control. Además, los niveles totales de proteínas en el hipocampo y la corteza cerebral fueron significativamente más bajos en las crías desnutridas, así como la concentración

de BDNF en el hipocampo. Estas ratas presentaron alteraciones significativas en el aprendizaje y la memoria espacial en el laberinto acuático de Morris. Resultados similares se han observado también en crías de ratón expuestas prenatalmente a una condición de RCIU al evaluarlos en una tarea de aprendizaje espacial dentro de un laberinto acuático (Durán et al., 2017). En contraste con los datos previos, Gilbert y colaboradores (2010), investigaron el efecto del déficit nutricional temprano sobre el metabolismo y la función cerebral, incluida la actividad motora, el aprendizaje y la memoria espacial de ratas macho. En este estudio se emplearon 4 grupos: 1) alimentación *ad libitum*, 2) restricción (50%) nutricional prenatal del día 3 de gestación al nacimiento, 3) restricción postnatal desde el nacimiento hasta el día del destete (PD1- PD21), el cual se indujo aumentando el número de crías por camadas (n= 16 vs 8), y 4) con restricción nutricional pre y postnatal. Las evaluaciones para la actividad motora se realizaron a los 13 y 20 meses de edad de las ratas al igual que las evaluaciones de aprendizaje y memoria espacial. Los resultados obtenidos señalaron que la actividad locomotora disminuyó con la edad, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de tratamiento (grupos). En cuanto al aprendizaje espacial, no se observaron diferencias significativas en el aprendizaje entre los diferentes grupos en 9 sesiones de entrenamiento. En las sesiones prueba de memoria, tampoco se observaron diferencias significativas en el tiempo de permanencia en el cuadrante correcto entre las condiciones, tanto a los 13 como a los 20 meses de edad. Los autores concluyen que la desnutrición perinatal moderada no necesariamente conduce a disfunción cerebral en ratas adultas jóvenes o adultas mayores.

Una investigación antañá pero clásica que vale la pena ser agregada en este apartado fue la realizada por Tonkiss y Galler en 1990. En conjunto ellos evaluaron el efecto de la desnutrición prenatal sobre el aprendizaje y la memoria por medio del estudio en el rendimiento de ratas con desnutrición proteica prenatal en dos tareas diferentes de aprendizaje y memoria por medio del laberinto T elevado. La primera tarea consistió en la alternancia recompensada, ejecutada como un procedimiento de memoria de trabajo, la segunda tarea se

aplicó un equivalente operante de la tarea del laberinto en T que permitió un mayor control sobre el intervalo de retraso y la dificultad de la tarea. Cada ensayo consistió en una respuesta de información forzada, para la cual se presentó una palanca seleccionada al azar, seguida de una etapa de libre elección, cuando se presentaron ambas palancas. Las ratas fueron recompensadas por presionar la palanca que no se presentó en la etapa de información. El intervalo entre ensayos fue siempre de 30 segundos, el requisito de respuesta de información fue de 10 pulsaciones. Los resultados indicaron que el rendimiento de la memoria de trabajo de las ratas no se vio comprometido por la privación nutricional temprana, así mismo, la desnutrición prenatal no afectó la adquisición de la respuesta de alternancia ni en la tarea de laberinto en T espacial ni en la tarea operante. En conclusión estos investigadores consideran que la desnutrición experimentada durante las primeras etapas del desarrollo produce efectos cerebrales que posiblemente son ajenos a la formación y desarrollo funcional del hipocampo debido a que la desnutrición prenatal no produjo efectos significativos sobre el aprendizaje y la memoria.

Por otro lado, al centrarnos en la etapa de interés de estudio de esta tesis: la adolescencia, tenemos que mencionar que durante este período de vida, el cerebro como bien se describió en la sección anterior, sufre una serie de modificaciones dentro de las cuales las hormonas sexuales tienen una gran participación; ya que se encargan de reforzar las conexiones cerebrales y permean la creación de otras nuevas. En relación a la cognición, es bien sabido que los estrógenos modulan procesos como el aprendizaje, la memoria, el comportamiento, la vida afectiva, la orientación espacial y las funciones motoras, mientras que la testosterona se relaciona positivamente con la presencia de conductas agresivas, facilita las habilidades espaciales y la memoria (Collaer y Hines, 1995; Hampson y Kimura, 1992; Inozemtseva y Caberos, 2011; Phillips y Sherwin, 1992). En cuanto a la diferencia entre sexos sobre los procesos de aprendizaje y memoria, algunas investigaciones que han estudiado la RCIU con machos y hembras, han demostrado que no hay un efecto directo sobre la adquisición de un aprendizaje dependiendo del sexo de los animales. Si bien, la capacidad espacial es una función cognitiva considerada sexodimórfica, estudios

tanto en humanos como con roedores indican que las diferencias entre sexo, no solamente se dan en el rendimiento de las tareas espaciales, sino que también se presentan en las estrategias empleadas a la hora de resolver las mismas (Hawley et al., 2012; Kimura, 2004). Los roedores machos han mostrado tener una ventaja en comparación de las hembras, sobre todo en tareas que implican un aprendizaje de orientación espacial (Duarte et al., 2015; Keeley et al. 2015; Postma et al., 2004; Shore et al., 2001) ya que tienden a utilizar la información geométrica para resolver una prueba de este tipo, mientras que las hembras, dependen más de las señales ambientales (Bettis y Jacobs, 2009; Hawley et al., 2012; Köpen et al., 2015; Rodríguez et al., 2010; Spritzer et al., 2013). Sin embargo, la mayoría de los resultados provenientes de los estudios que han evaluado las diferencias de sexo en pruebas de aprendizaje, no son concluyentes (Caballero et al., 2017). En específico, las investigaciones realizadas con modelos de RCIU donde se comparan hembras contra machos en la adquisición de un aprendizaje espacial, no indican ninguna diferencia estadísticamente significativa determinadas por el sexo. Por ejemplo, en los resultados reportados del estudio realizado por Camprubí y colaboradores (2016) mencionan que a pesar de las diferencias entre los grupos (control vs RCIU) en las curvas de aprendizaje, los machos y las hembras de los diferentes grupos lograron puntajes finales similares y las puntuaciones fueron significativamente más pobres que sus respectivos controles. Del mismo modo, Huang y colaboradores (2009) en sus resultados, no obtuvieron diferencias significativas tras analizar los efectos de edad (al evaluarlos al 1 mes, a los 2 meses y a los 4 meses) y sexo sobre la evaluación de aprendizaje espacial de crías de rata. Lauritz y colaboradores (2012) obtuvieron resultados similares cuando compararon las latencias de ejecución de una tarea espacial entre machos y hembras.

3. JUSTIFICACIÓN

La restricción del crecimiento intrauterino es una condición gestacional con una etiología multifactorial, siendo la desnutrición materna una de sus principales causas. Representa un problema grave de salud pública ya que afecta a millones de recién nacidos en el mundo. Tiene un porcentaje de incidencia del 3 al 10% en todos los embarazos y es considerada como la segunda causa de mortalidad y morbilidad perinatal. El Sistema Nervioso Central se ha considerado como uno de los sistemas del organismo más vulnerables ante la RCIU, debido a que ocasiona cambios estructurales, fisiológicos y neuroquímicos; siendo la corteza cerebral y el hipocampo las estructuras más susceptibles ante esta condición. Lo anterior, se ha asociado con deficiencias cognitivas incluidas dificultades en los procesos de aprendizaje y memoria a largo plazo. Resulta relevante estudiar los efectos de la RCIU durante el periodo de la adolescencia, ya que se ha considerado como una etapa crítica en el desarrollo y en la maduración del cerebro, debido a que se presentan una gran variedad de cambios; dentro de los cuales se incluyen los hormonales, mismos que juegan un papel importante en la diferenciación sexual, en las modificaciones neuroanatómicas y fisiológicas cerebrales, así como en la conducta y la cognición. Además, se ha señalado que en la adolescencia las habilidades cognitivas maduran y se vuelven más eficientes; por ejemplo, hay un aumento en la capacidad para almacenar información a corto y a largo plazo, se tiene un mejor uso en estrategias que facilitan el almacenamiento y evocación de información en la memoria; se presentan cambios en el comportamiento y conducta y porque, la adolescencia es una etapa donde no se ha explorado de manera suficiente los efectos que tiene la RCIU de manera global en el cerebro. Es por ello que, la presente investigación tuvo la finalidad de obtener datos que permitan contribuir a una mayor caracterización sobre cómo los efectos de la RCIU repercuten sobre la morfometría del cerebro y en procesos cognitivos de aprendizaje y memoria espacial en la etapa de adolescencia de la rata macho y así, generar un referente que de forma translacional, pueda contribuir a la planeación e implementación de estrategias para la prevención y el manejo clínico neuropsicológico de la población en riesgo.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos generales

1. Evaluar el efecto de la Restricción del Crecimiento Intrauterino por desnutrición (RCIU-D) sobre la mortalidad temprana y el crecimiento corporal desde el nacimiento hasta la etapa adolescente de las crías macho.
2. Analizar el efecto de la RCIU-D sobre el aprendizaje, la memoria espacial y la motricidad fina en la etapa adolescente de las crías macho.
3. Evaluar el efecto de la RCIU-D sobre la morfometría encefálica (longitud, diámetro transversal: ancho, diámetro vertical: grosor y volumen) y pesos cortical e hipocampal en la etapa adolescente de las crías macho.

4.2. Objetivos específicos

1. Cuantificar el efecto de la Restricción del Crecimiento Intrauterino por desnutrición (RCIU-D) sobre la mortalidad en los primeros días de nacimiento de las crías macho.
2. Evaluar el efecto de la RCIU-D sobre la talla y el peso corporal desde el nacimiento a la etapa de adolescencia de las crías macho (PND1-PND35).
3. Analizar el efecto de la RCIU-D sobre la longitud y diámetro craneal desde el nacimiento hasta la etapa de adolescencia de las crías macho (PND1-PND35).
4. Analizar el efecto de la RCIU-D sobre la adquisición de una tarea de aprendizaje espacial a través del uso de un laberinto complejo durante la etapa de adolescencia de las crías macho.
5. Analizar el efecto de la RCIU-D sobre la memoria espacial a largo plazo a través del uso de una demora de 72 h en la tarea del laberinto complejo durante la etapa de adolescencia de las crías macho.
6. Evaluar el efecto de la RCIU-D sobre la motricidad fina en la etapa adolescencia de las crías macho.
7. Evaluar el efecto de la RCIU-D sobre la morfometría longitudinal, diámetro transversal: ancho, diámetro vertical: grosor y volumen cerebral en la etapa de adolescencia de las crías macho.

8. Evaluar el efecto de la RCIU-D sobre el peso de la corteza cerebral en la etapa de adolescencia de las crías macho.
9. Evaluar el efecto de la RCIU-D sobre el peso del hipocampo en la etapa de adolescencia de las crías macho.
10. Evaluar el efecto de la RCIU-D sobre el índice de proporción de la dimensión del peso de la corteza cerebral en relación al peso del hipocampo en la etapa de adolescencia de las crías macho.

5. HIPÓTESIS

H₁. La restricción del crecimiento intrauterino por desnutrición (RCIU-D) incrementa la mortalidad de las crías en los primeros días de nacimiento.

H₂. La RCIU-D ocasiona que se obtengan valores menores en la talla y el peso corporal desde el nacimiento hasta la adolescencia de las crías macho.

H₃. La RCIU-D ocasiona que se obtengan valores menores en la longitud y el diámetro craneal desde el nacimiento hasta la adolescencia de las crías macho.

H₄. La RCIU-D ocasiona que no se adquiriera un aprendizaje de tipo espacial en las crías macho adolescentes.

H₅. La RCIU-D afecta negativamente la memoria espacial a largo plazo de las crías macho adolescentes.

H₆. La RCIU-D afecta negativamente la motricidad fina de las crías macho adolescentes.

H₇. La RCIU-D ocasiona que se obtengan valores menores en la longitud, el diámetro transversal y vertical y el volumen cerebral de las crías macho adolescentes.

H₈. La RCIU-D ocasiona que haya un menor peso de la corteza cerebral en las crías macho adolescentes.

H₉. La RCIU-D ocasiona que haya un menor peso hipocampal en las crías macho adolescentes.

H10. La RCIU-D ocasiona que se obtenga un menor índice de la proporción de la dimensión del peso de la corteza la cerebral en relación al peso del hipocampo de las crías macho adolescentes.

6. MÉTODO

6.1. Diseño experimental

La presente investigación fue un estudio longitudinal y transversal, comparativo de enfoque cuantitativo y con diseño experimental de grupos independientes (ver tabla 2) en un modelo de roedor.

Diseño experimental

Condición	RCIU-D (G1-PND1)	Registro crecimiento (PND1-PND35)	Adquisición de la tarea (PND35)	Prueba memoria (72 h)	Prueba motora (PND60)	Mediciones cerebrales (PND65)
Grupos						
Control (n=8)	No	Si	Si	Si	Si	Si
RCIU-D (n=10)	Si	Si	Si	Si	Si	Si

Tabla 2. Se presenta la organización de los grupos y las diferentes condiciones experimentales en el estudio. La restricción del crecimiento intrauterino por desnutrición (RCIU-D) fue continua desde el primer día de gestación (G1) hasta el día de nacimiento (PND1). El registro del crecimiento se realizó del PND1 a la etapa adolescente en el día postnatal 35 (PND35), día en el cual se dio inicio al entrenamiento en el laberinto espacial. La prueba de memoria se realizó 72 h después del último ensayo de adquisición del aprendizaje. Finalmente se registró las mediciones de las dimensiones cerebrales correspondientes. (n= número de sujetos).

6.2. Sujetos

Inicialmente se utilizaron 10 ratas hembras (madres) de la cepa Wistar con 3 meses de edad, provenientes del bioterio de la Facultad de Psicología, UNAM. Dichas ratas fueron divididas aleatoriamente en dos condiciones a partir del primer día del periodo de gestación (G1). En la primera condición, a las ratas gestantes se les redujo la alimentación sólida al 50% (ver procedimientos) con respecto al grupo de libre acceso. Mientras que, en la segunda condición, las ratas gestantes continuaron el embarazo con acceso libre al alimento sólido. En ambas condiciones las ratas gestantes tuvieron acceso libre a agua.

A partir del séptimo día de nacimiento de las crías de ambas condiciones, se ajustó el tamaño de la camada a un máximo de 8 crías por madre, ello con el fin asegurar la homogeneidad del tamaño de las camadas entre los grupos y evitar una doble restricción nutricional. Posteriormente, se seleccionaron únicamente a las crías macho para conformar los grupos de evaluación: 1) Control (n=8 ratas) y 2) Restricción del Crecimiento Intrauterino por desnutrición (RCIU-D, n=10 ratas). Cada camada junto con la rata madre respectiva (tabla 3), fue alojada en cajas de acrílico transparente de medidas estándar hasta el momento del destete o final de la lactancia (PND21). A partir del PND21, las crías machos fueron separadas y alojadas de manera individual en cajas de acrílico transparente de medidas estándar y mantenidos con acceso libre a alimento y agua. El alojamiento de los sujetos se realizó bajo un ambiente controlado con una humedad ambiental de aproximadamente 70%, temperatura constante (21 ± 1 °C) y bajo un ciclo de luz-oscuridad de 12-12 h. Las luces fueron encendidas a las 8:00 h y se apagaron a las 20:00 h.

Conformación de las camadas por grupo

Condición	No. de camada	No. de crías	No. De machos
Grupo control	1	13	2
	2	11	2
	3	9	1
	4	10	2
	5	8	1
Grupo RCIU-D	1	8	2
	2	7	1
	3	10	3
	4	9	2
	5	11	2

Tabla 3. Se presenta el número de camadas por grupo conformadas con sus respectivas crías totales y se indica el número de crías machos incluidos en cada una.

6.3. Especificaciones éticas

En todas las fases y los procedimientos del estudio se respetaron las normas de uso y cuidado de animales de laboratorio de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 (2001). A lo largo del presente estudio se procuraron todas las medidas necesarias para evitar cualquier daño o sufrimiento inadecuado a los animales.

6.4. Materiales e instrumentos

Para el entrenamiento conductual se utilizó un laberinto espacial de corredores de acrílico negro (ver figura 2), el cual está conformado por un compartimento de salida (14x25x40 cm), confinado por una puerta de guillotina transparente para separarlo del resto del laberinto, un sistema complejo de corredores de longitud variable y ancho de 10 cm, y dos compartimentos al final del laberinto denominados compartimentos meta; estos últimos divididos entre sí por un panel. Cada compartimento meta contó con un dispensador (comedero) para la entrega del reforzador, ubicado en el centro de la pared posterior a 3.0 cm de cada pared lateral y a 2.0 cm sobre el suelo. En el dispensador correspondiente

(compartimento más distante del compartimento de salida) se entregó como reforzador 2 granos de arroz tostado extrusionado cubiertos de chocolate (ChocoKrispis de Kellogg's®), cada grano de arroz con un peso aproximado de 0.05 ± 0.005 g.

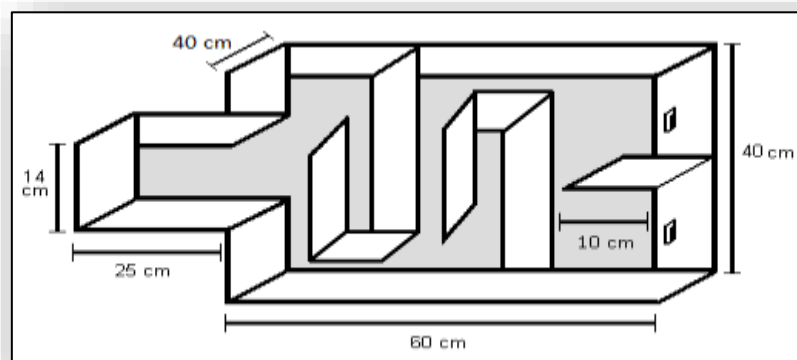


Figura 4. Diagrama del laberinto espacial con sus dimensiones principales.

6.5. Procedimientos

6.5.1. Manipulaciones iniciales

Las ratas hembras fueron inicialmente alojadas en grupos de 10 ratas en cajas de acrílico transparente comunales. Cada una de las ratas hembra fue habituada al contacto y manipulación por el experimentador durante 10 min al día por 5 días consecutivos. A lo largo de este periodo se registró el peso corporal y la cantidad de alimento consumido cada 24 h. Posteriormente, a cada rata hembra se le dio acceso libre a un macho durante un periodo de 24 h, mismo que fue definido como el día de gestación uno (G1) en caso de preñez. Tres días después del contacto con el macho (G3), se realizó un frotis vaginal para comprobar que cada hembra estuviera preñada.

6.5.2. Restricción del crecimiento intrauterino

El procedimiento para inducir la restricción del crecimiento intrauterino utilizado en el presente experimento fue por medio de un modelo de desnutrición, el cual consistió en restringir en un 50% la ingesta de alimento sólido (Lab Diet 5001: proteína 23.0%, grasa 4.5%, carbohidratos 49.0% y constituyentes no calóricos 23.5%) de las madres del grupo experimental con respecto al consumo de las madres del grupo control (de Souza et al., 2015; Medina-Aguirre et al., 2008; Xu et al., 2016; Yee et al., 2016). El tiempo de restricción alimentaria se llevó a cabo durante todo el periodo de gestación (G1-PND1). Posteriormente al parto, las madres tuvieron una dieta con acceso libre a alimento y agua. Dentro de los primeros 21 días postnatales (PND1- PND21) las crías fueron alimentadas mediante la lactancia materna y posteriormente a este periodo (destete) cambiaron su alimentación al alimento sólido.

6.5.3. Evaluaciones de desarrollo

A partir del día de nacimiento de las crías (considerado como el primer día postnatal, PND1) se registró el valor de las variables asociadas a la sobrevivencia y al crecimiento de las crías de acuerdo con lo señalado a continuación (ver figura 3):

1. Registro de natalidad: se cuantificó el número de crías por camada al nacimiento.
2. Registro de mortalidad: se cuantificó el número de muertes por camada a partir del nacimiento hasta el día postnatal 7 (PND1-PND7).
3. Peso corporal: se registró el peso corporal en gramos de cada sujeto a través de una báscula digital (PND1-PND35).
4. Talla corporal: se midió la distancia en centímetros desde la punta de la nariz hasta la base de la cola (ver procedimiento en Silva et al., 2005) (PND1-PND35).
5. Dimensión cefálica: se midió 1) el diámetro craneal (diámetro biparietal): eje lateral medio a la altura de los auriculares y 2) la longitud cráneo-facial

(eje longitudinal medio): distancia entre la base del cráneo y la punta de la nariz (ver procedimiento en Silva et al., 2005) (PND1-PND35).

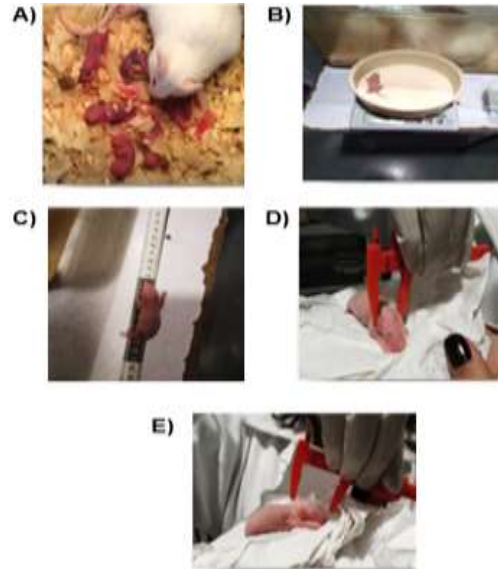


Figura 5. Evaluaciones de desarrollo. A partir del primer día de nacimiento (PND1) se registró **A)** la natalidad y mortalidad de las crías, **B)** el peso corporal, **C)** la talla corporal, **D)** el diámetro biparietal y **E)** la longitud cráneo-facial.

Al principio, todas las mediciones se realizaron diariamente y a partir del destete en el día posnatal 21 (PND21), las mediciones asociadas al crecimiento se hicieron cada tercer día hasta el inicio de la evaluación conductual en el día postnatal 35 (PND35) véase figura 4.

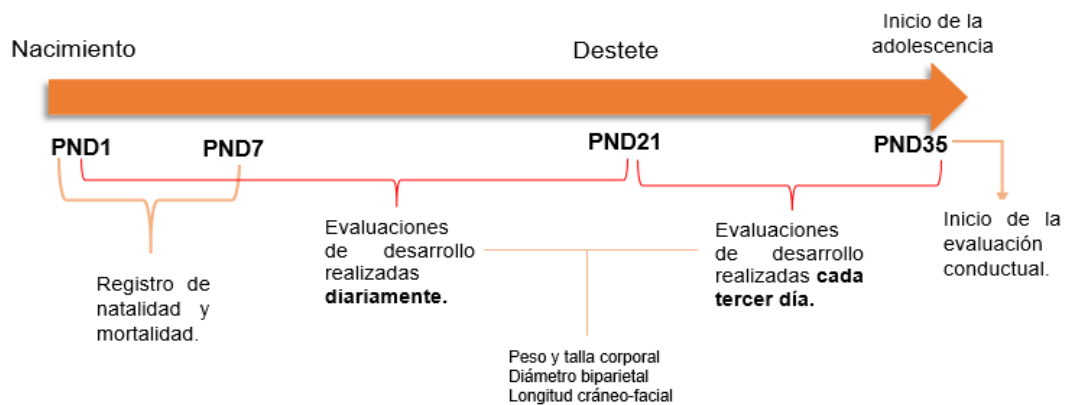


Figura 6. Línea del tiempo. Se explica esquemáticamente las mediciones realizadas durante la evaluación del desarrollo desde el nacimiento hasta el inicio de la adolescencia (PND1- PND35).

6.5.4. Habitación al laberinto

A partir de que los sujetos alcanzaron la etapa de adolescencia en el día postnatal 35 (PND35) (Kang et al., 2016; Korenbrot et al., 1997; MacCormick y Mathews, 2007), se inició la fase de entrenamiento conductual en la tarea del laberinto espacial. En un principio se realizó una sesión de habitación al laberinto, la cual consistió en colocar a cada sujeto de manera individual dentro del laberinto, permitiendo su exploración durante 10 minutos. Se dispuso el reforzador en sitios aleatorios de los corredores del laberinto, así como en el compartimento meta, a fin de que los sujetos asociaran el recorrido del laberinto con la posibilidad de reforzamiento.

Tres días previos al inicio de la fase de habitación, así como durante la fase de entrenamiento y de evaluación conductual, se restringió la cantidad de alimento de todos los sujetos a un 80% del consumo basal (consumo diario promedio de los 5 días inmediatos anteriores), cuidando que el peso corporal de cada sujeto no disminuyera por debajo del 90% correspondiente a su edad. Lo anterior a fin de mantener la motivación al reforzador. Esta evaluación se realizó en un horario diurno (12 pm).

6.5.5. Entrenamiento en el laberinto

El entrenamiento en la tarea de aprendizaje espacial en el laberinto inició a partir del día postnatal 36 (PND36). Se realizaron sesiones de entrenamiento diarias a la misma hora (a medio día, 12 pm); 6 días por semana. Cada sesión estuvo conformada por 4 ensayos sucesivos. Cada ensayo comenzó introduciendo al sujeto al compartimento de salida del laberinto, tras un intervalo de 3.0 segundos, se abrió la compuerta de salida para permitir que el sujeto recorriera el laberinto y localizara el compartimento meta, en cuyo comedero se colocaron 2 granos de arroz tostado extrusionados cubiertos de chocolate (ChocoKrispis de Kellogg's®) como reforzador. El ensayo concluyó cuando el sujeto llegó al compartimento meta y consumió el reforzador, o bien, cuando transcurrieron 10 min desde el

6.5.6. Prueba de memoria a largo plazo

La fase prueba de memoria se realizó 72 h después de que cada sujeto alcanzó el criterio de adquisición de aprendizaje. La evaluación de memoria consistió en una sesión idéntica a las presentadas durante la fase de entrenamiento en el laberinto, con la excepción de que únicamente se realizó un ensayo durante la sesión. Nuevamente se registró la latencia (tiempo de recorrido), el número de aciertos y de errores. La sesión tuvo una duración máxima de 10 min.

6.5.7. Prueba de motricidad

La prueba de motricidad fina se llevó a cabo el día posnatal 60 (PND60) en todos los sujetos de ambos grupos. Se empleó la prueba “*sunflower seed test*” (Gomez et al., 2006), la cual consiste en evaluar la habilidad del sujeto para pelar una semilla de girasol (*Helianthus annuus*), durante dicha prueba se registró el tiempo desde el momento de acceso a la semilla hasta que el sujeto retiró por completo la cáscara e ingirió la pulpa, adicionalmente se registraron los errores, definidos como el número de veces que el sujeto dejó caer la semilla.

6.5.8. Morfometría encefálica

En el día PND65, una vez concluidas las evaluaciones conductuales, a cada sujeto se le administró una sobredosis de pentobarbital sódico (80.0 mg/kg, i.p.). Una vez corroborada la total insensibilidad del sujeto se realizó una perfusión transcardiaca con solución salina al 0.9%, seguida de una solución de formaldehído al 4.0%, ambas soluciones en una razón de aproximadamente 100 ml por cada 100 g de peso del sujeto. Inmediatamente después, se efectuaron los procedimientos de extracción cerebral. Los cerebros fueron suspendidos durante 72 h en solución de formaldehído para lograr la fijación estable de los tejidos. Posteriormente se obtuvieron las siguientes mediciones encefálicas:

1. Dimensión longitudinal (longitud anteroposterior) y lateral (diámetro transversal) cerebral: longitud lineal desde el extremo del polo frontal hasta el extremo del polo occipital y longitud lateral (diámetro transversal máximo) a la altura de los polos temporales, el sitio más ancho del cerebro.
2. Altura cerebral: altura (diámetro vertical) máxima del cerebro tomada desde el polo temporal inferior hasta el punto más distal en el lóbulo parietal.
3. Volumen cerebral: cada encéfalo fue sumergido en agua dentro de una probeta calibrada de 20 ml. Se midió el desplazamiento del líquido a fin de calcular el volumen cerebral en centímetros cúbicos.
4. Peso cortical: se hizo un corte sagital en la línea media, separando así los hemisferios. De cada hemisferio se retiró el mesencéfalo, se diseccionó cuidadosamente el hipocampo y la corteza cerebral de forma similar al método empleado por Kim y Magrané (2011). Una vez que la corteza cerebral fue cuidadosamente diseccionada, se registró el peso en gramos de la masa húmeda total, empleando para ello una balanza analítica (Mod. AS120, OHAUS, USA).
5. Peso hipocampal: el hipocampo de ambos hemisferios fue cuidadosamente diseccionado de forma manual, posteriormente el peso en gramos de la masa húmeda de cada uno de ellos fue registrado a través de una balanza analítica.

6.6. Análisis de datos

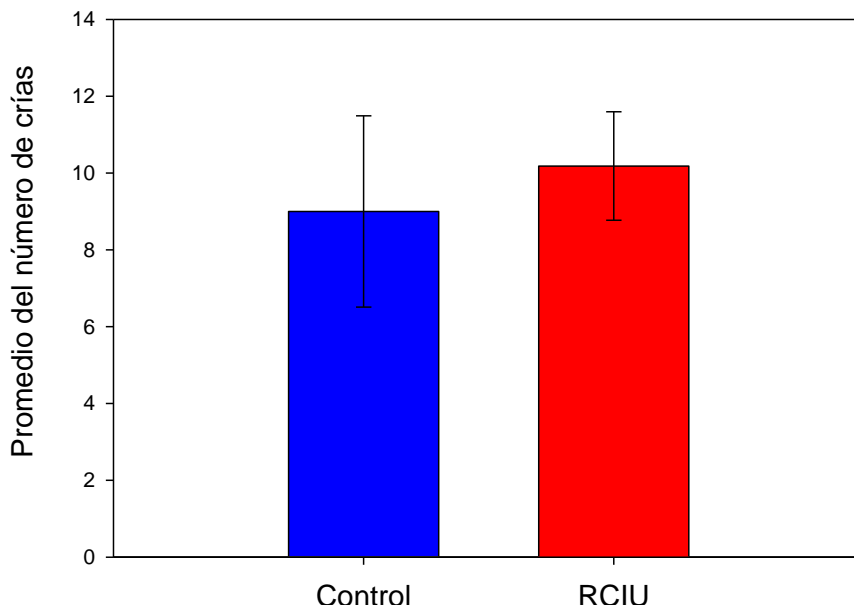
Todos los datos obtenidos fueron capturados e integrados en bases de datos digitales. Los datos conductuales se registraron por medio del software Microsoft Excel 2013. Los gráficos se elaboraron mediante el software SigmaPlot 10 al igual que en el programa STATISTICA. El análisis estadístico se realizó mediante el software GraphPad Prism versión 5. Las variables dependientes consideradas en este estudio fueron de desarrollo (véase 6.5.3. Evaluaciones de desarrollo), conductuales (ver: 6.5.5), entrenamiento en el laberinto (6.5.6), prueba de memoria y (6.5.7), pruebas de motricidad y neuroanatómicas (ver: 6.5.8. Morfometría encefálica). Inicialmente todos los datos fueron sometidos a un análisis de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para aquellas variables que obtuvieron una distribución normal, se usaron estadísticos paramétricos. Las variables de desarrollo corporal (peso, talla, mediciones craneofaciales, etc.) fueron analizadas por medio de una ANOVA de 2 factores para medidas repetidas, considerando como primer factor los grupos y como segundo factor la edad de los sujetos en días postnatales (Grupos x PND), además se aplicó el análisis de Bonferroni. Adicionalmente se realizó un análisis de correlación de Pearson aplicado a las variables de peso vs talla y talla vs medición longitudinal craneal. En relación a las variables de natalidad/mortalidad se usó una prueba t de Student para grupos independientes al igual que para la comparación de las variables conductuales, con excepción de la memoria, ya que en este caso se empleó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para las diferentes mediciones encefálicas también se usó la prueba t de Student para grupos independientes con excepción de los análisis dirigidos al peso cortical e hipocampal en cuyo caso se empleó una U de Mann-Whitney, a estas dos variables también se les realizó una correlación de Spearman. Complementariamente los pesos de estas dos estructuras fueron sometidos a un análisis adicional por medio del estadístico U de Mann-Whitney para determinar el índice la proporción en peso de la corteza cerebral en función al peso hipocampal. Así mismo, también se realizaron correlaciones entre el peso y talla corporal vs el peso cortical. Para todas las comparaciones estadísticas se consideró un nivel de significancia con una p menor a 0.05 ($\alpha= 0.05$). Todos los resultados se presentaron como medias \pm error estándar de la media (S.E.M.).

7. RESULTADOS

7.1. Natalidad y mortalidad

Con respecto a la natalidad (número de crías nacidas), los datos obtenidos en la presente investigación mostraron (gráfica 1) que las madres de la condición de acceso libre al alimento (n=8) tuvieron en promedio 9.0 ± 2.4 crías, con un rango de un mínimo de 4 y un máximo de 19 crías por camada. Mientras que las madres de la condición con restricción del 50% de acceso de alimento durante la gestación (n=10) tuvieron un promedio de 10.1 ± 1.4 crías, con un rango de 2 a 16 crías por camada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de crías por camada entre ambas condiciones al compararse con la prueba t de Student para grupos independientes ($t_{(15)} = 0.44$, $p = 0.66$).

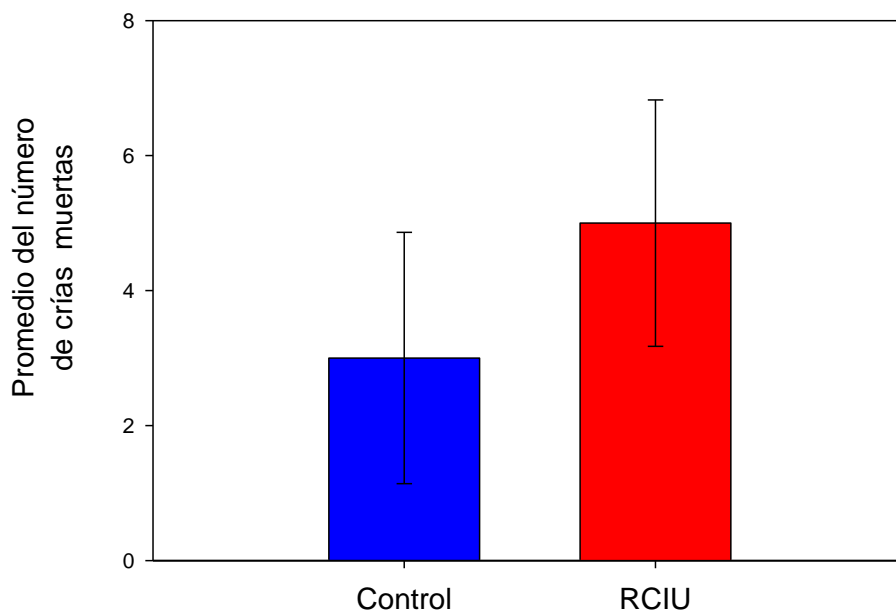
Promedio de natalidad de crías por grupo



Gráfica 1. Promedio de natalidad de crías por grupo. Presenta el promedio de crías nacidas por camada (ordenadas) en ambos grupos (abscisas). El grupo control (n=8) está representado en barra azul y el grupo experimental RCIU-D (n=10) en barra roja. Medias \pm S.E.M

En cuanto a los datos sobre la mortalidad (gráfica 2), misma que fue definida como el promedio de crías que murieron en los primeros siete días postnatales (PND7), en la condición de acceso libre al alimento durante el periodo de gestación se registró un promedio de 3.0 ± 1.8 crías, con un rango entre 0 y 12 crías fallecidas por camada. Mientras que, en la condición de restricción de alimento durante la gestación, el promedio obtenido fue de 5.0 ± 1.8 crías, con un rango mínimo de 0 y un máximo de 14 crías fallecidas por camada. La condición de restricción nutricional presentó un incremento del 66.6% en la mortalidad aunque el análisis estadístico no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones ($t_{(13)} = 0.73$, $p = 0.47$).

Promedio de mortalidad de crías por grupo



Gráfica 2. Promedio de mortalidad de crías por grupo. Muestra el promedio de crías fallecidas durante los primeros siete días de vida postnatal por camada para el grupo control (barra azul, $n=8$) y para el grupo experimental RCIU-D (barra roja, $n=10$). Medias \pm S.E.M.

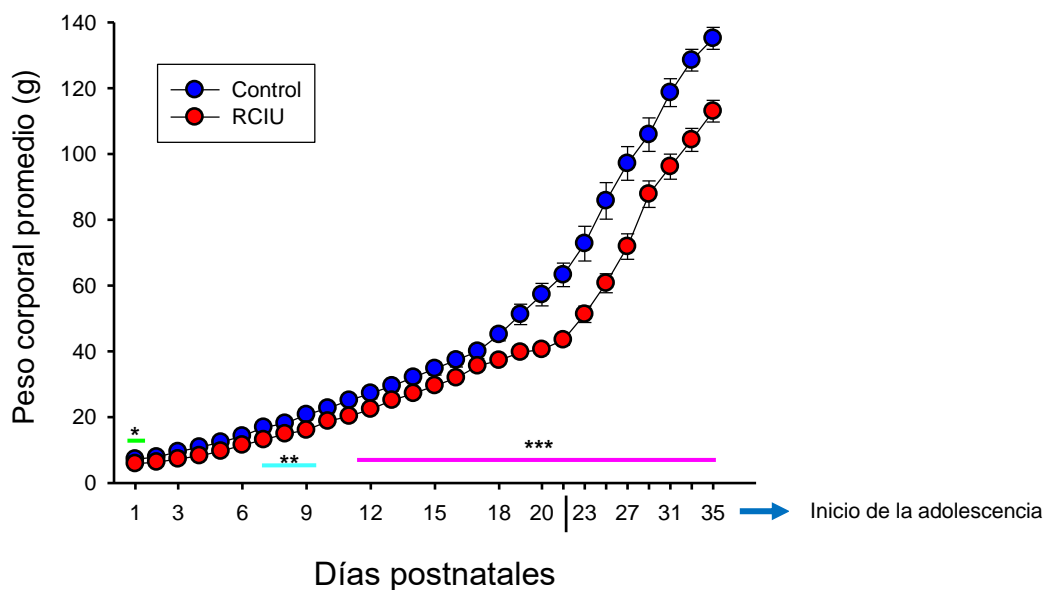
7.2. Desarrollo de las crías

Todas las mediciones de desarrollo se realizaron desde el primer día del nacimiento de manera continua, hasta el momento del destete (PND21), a partir de entonces, el registro de los indicadores se llevó acabo cada tercer día hasta el inicio de la evaluación conductual en la etapa de adolescencia de las crías, correspondiente al día postnatal 35 (PND35).

7.2.1. Peso corporal de las crías

El peso corporal registrado en el día de nacimiento tuvo una media 7.26 ± 0.37 para el grupo control ($n=8$), con un rango de 6.0 a 9.0 gramos. Mientras que el grupo experimental ($n=10$) presentó un peso corporal promedio de 5.85 ± 0.14 y un rango 4.8 de 6.5 gramos (ver gráfica 3, día 1). La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p<0.048$). Con respecto al desarrollo en los días subsecuentes al nacimiento, los datos correspondientes al peso corporal mostraron diferencias estadísticamente significativas (gráfica 3) tras ser comparados mediante un ANOVA de dos vías para el factor grupos [$F_{(27,560)}=274.8$, $p<0.0001$] y para el factor edad (días postnatales) [$F_{(27,560)}=488.9$, $p<0.0001$]. De acuerdo con el análisis *post hoc* de Bonferroni, las diferencias estadísticas entre grupos se ubicaron en el día de nacimiento PND1 ($p<0.05$), en el día PND7 al PND9 con una diferencia estadística de $p<0.01$ y del día PND11 hasta el PND35 con una mayor diferencia de $p<0.001$.

Promedio del peso corporal de las crías

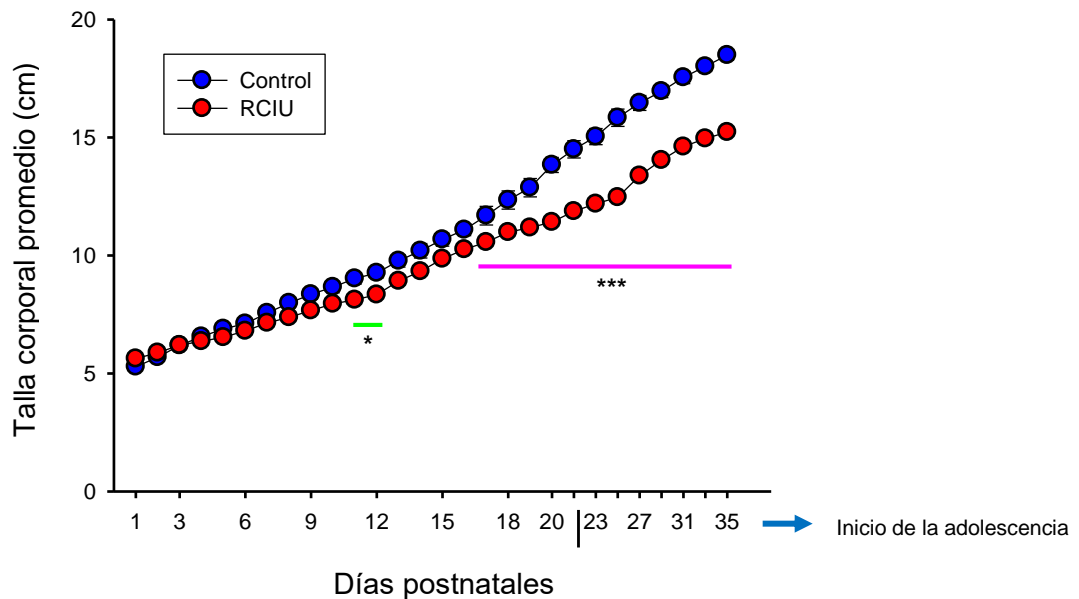


Gráfica 3. Promedio del peso corporal de las crías. La gráfica muestra el peso en gramos (ordenadas) obtenidas a lo largo del desarrollo de las crías. Las mediciones se realizaron diariamente en ambos grupos durante los días postnatales (abscisas) hasta PND21 (|) y posteriormente cada tercer día hasta el PND35, día postnatal correspondientes al inicio de la adolescencia. Círculos azules para el grupo control ($n=8$) y círculos rojos para el grupo experimental RCIU-D ($n=10$). La línea verde indica diferencias estadísticamente significativas con un valor de $*p<0.05$ en el PND1, la línea azul celeste indica un nivel de significancia de $**p<0.01$ desde PND7 al PND9 y la línea rosa indica un nivel de significancia de $***p<0.001$ desde PND11 al PND35. Medias \pm S.E.M.

7.2.2. Talla corporal de las crías

En relación a la talla corporal de las crías, en el día del nacimiento (PND1) el grupo control ($n=8$) presentó una media de 5.62 y un error estándar de 0.10 centímetros, con un rango mínimo de 5.1 a un máximo 5.6 cm. Por su parte, el grupo experimental ($n=10$) tuvo un promedio de 5.28 ± 0.05 cm, con un rango de 4.8 a 6.1 cm. El análisis estadístico realizado mediante un ANOVA de 2 vías para el total de días registrados, mostró diferencias estadísticamente significativas para el factor grupos [$F_{(27,560)}=877.7$, $p<0.0001$] y para el factor días postnatales [$F_{(27,560)}=822.2$, $p<0.0001$]. El análisis *post hoc* de Bonferroni mostró diferencias estadísticamente significativas en la talla corporal entre ambos grupos específicamente para los días postnatales 11 y 12 (PND11 y PND12) con una $p<0.05$, al igual que desde el PND17 y hasta el PND35 con una $p<0.001$ (ver gráfica 4).

Promedio de la talla corporal de las crías

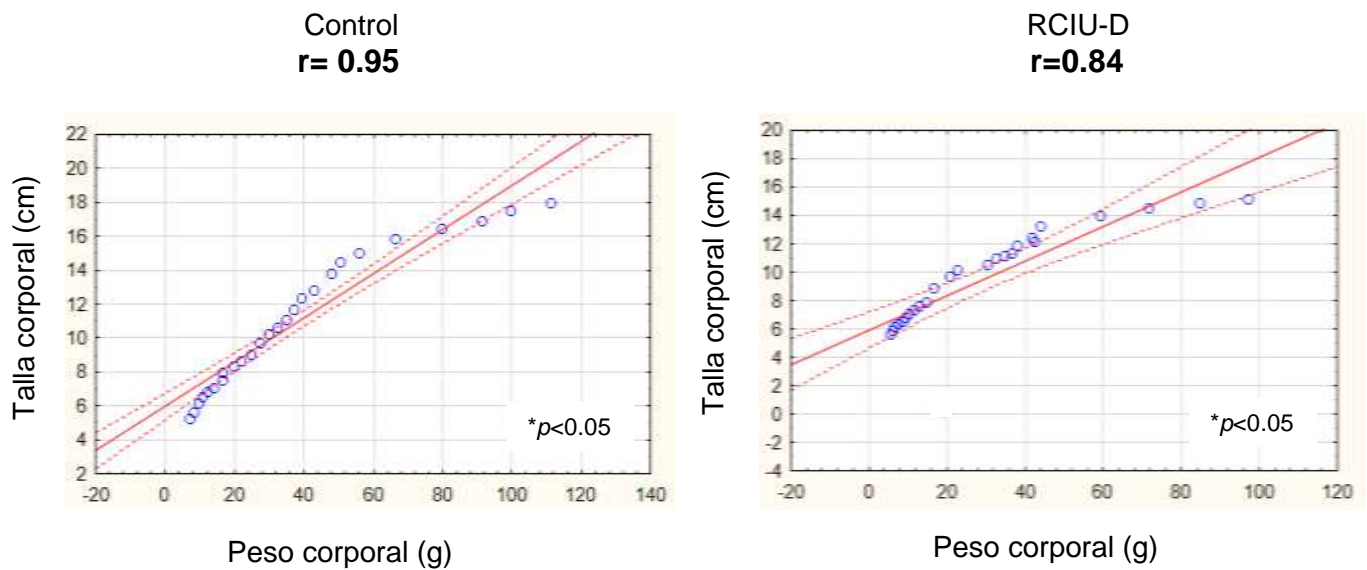


Gráfica 4. Promedio de la talla corporal de las crías. Se muestran las mediciones de talla corporal (ordenadas) obtenidas a lo largo del desarrollo de las crías (abscisas); estas mediciones se realizaron diariamente hasta el PND21 y posteriormente cada tercer día hasta el PND35, día postnatal correspondientes al inicio de la adolescencia en ambos grupos. Los círculos azules representan al grupo control (n=8) y los círculos rojos al grupo experimental RCIU-D (n=10). La línea verde indica diferencias estadísticamente significativas con un valor de $*p<0.05$ en el PND11 y PND12, y la línea rosa indica un nivel de significancia de $***p<0.001$ desde PND17 al PND35. Medias \pm S.E.M.

7.2.3. Correlación talla corporal y peso corporal de las crías

Se realizó un análisis de correlación de Pearson con la final de determinar si existía un grado de relación entre estas dos variables a lo largo del crecimiento (gráfica 5). Los resultados indican que el grupo control tuvo una relación altamente positiva $r=0.95$ con un nivel de significancia $p<0.05$, mientras que el grupo RCIU-D presentó una relación medianamente positiva; $r=0.84$, $p<0.05$.

Correlación de las mediciones de peso y talla corporal en ambos grupos

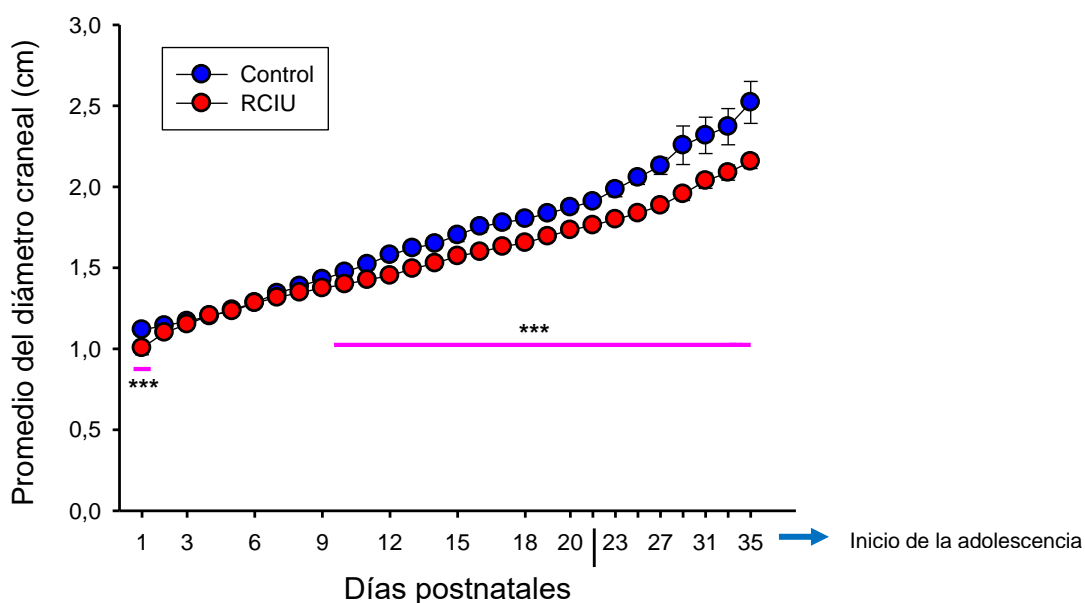


Gráfica 5. Correlación de las mediciones de peso y talla corporal en ambos grupos. En esta gráfica se presenta la asociación entre dos variables del desarrollo corporal, en la ordenada se muestra el peso corporal (g) y en la abscisa se muestra la talla corporal (cm) por cada grupo (grupo control $n=8$; grupo RCIU-D $n=10$), * $p < 0.05$.

7.2.4. Medición craneal biparietal de las crías

En relación al diámetro craneal (diámetro biparietal), medición del eje lateral medio a la altura de los auriculares (ver procedimientos apartado 6.5.3.), el día del nacimiento se obtuvo un promedio de 1.1 ± 0.01 cm y un rango de 1.05 a 1.18 cm para el grupo control ($n=8$), mientras que para el grupo con restricción alimenticia ($n=10$) el promedio presentado fue de 0.93 ± 0.07 cm con un rango 0.07 a 1.14 cm. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos al analizar por medio de un ANOVA de dos vías [$F_{(27,560)} = 169.6$ $p < 0.0001$], así como con respecto a los días postnatales [$F_{(27,560)} = 166.2$, $p < 0.0001$]. El análisis estadístico *post hoc* Bonferroni indicó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el PND1 con una $p < 0.001$, las cuales continuaron posteriormente del PND10 al PND35, conservando esa misma significancia (gráfica 6).

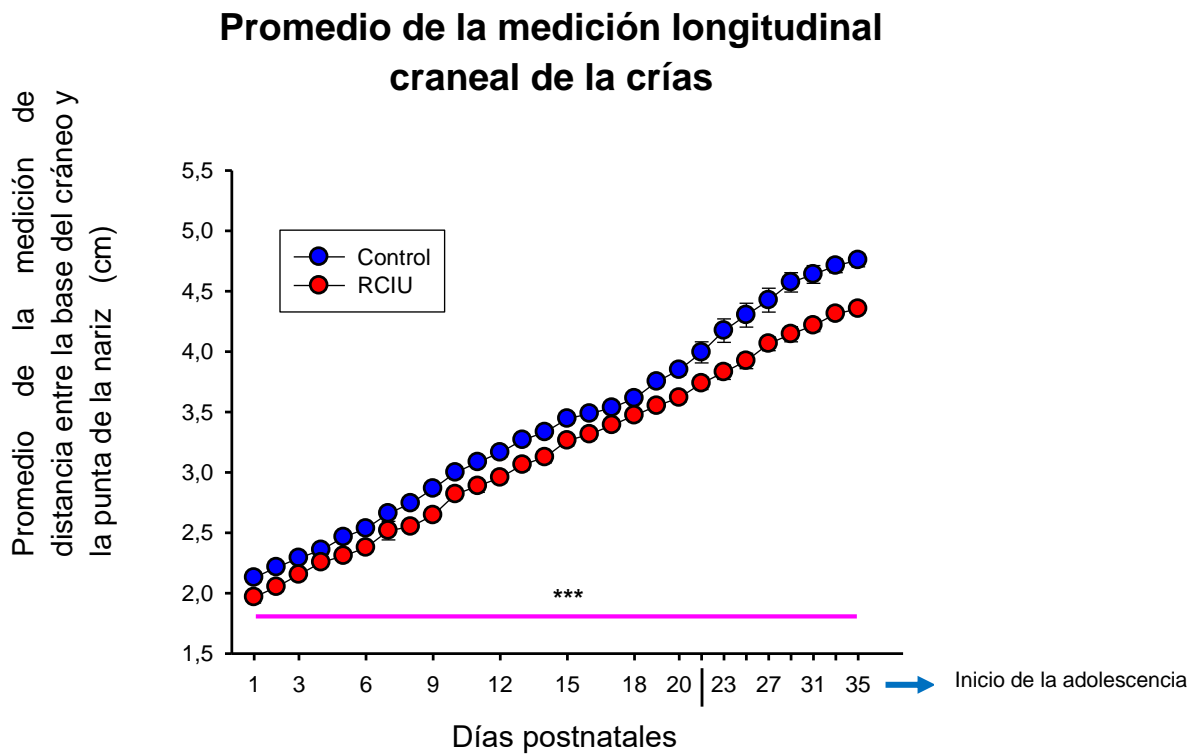
Promedio de la medición biparietal de las crías



Gráfica 6. Promedio de la medición biparietal de las crías. La medición biparietal (eje lateral medio a la altura de los auriculares; ordenadas) se hizo diariamente (abscisas) hasta el PND21 y posteriormente cada tercer día hasta el PND35, día postnatal correspondientes al inicio de la adolescencia en ambos grupos. Círculos azules representan al grupo control (n=8) y los círculos rojos al grupo experimental RCIU-D (n=10). La línea rosa indica un nivel de significancia de *** $p < 0.001$ en el PND1 y del PND10 al PND35. Medias \pm S.E.M.

7.2.5. Medición de longitud craneal de las crías

El día del nacimiento (PND1), la media y el error estándar obtenido de la longitud craneal para el grupo control (n=8) fue de 2.12 ± 0.03 cm con un rango mínimo de 1.86 y un máximo de 2.21 cm, entre tanto que el grupo experimental (n=10) tuvo un promedio de 1.96 ± 0.04 y un rango de 1.71 a 2.24 cm. La gráfica 7 muestra la comparación de la medición longitudinal craneal entre ambos grupos a lo largo de los primeros 35 días de edad. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas para el factor grupos [$F_{(1,27)} = 342.0$, $p < 0.0001$], para el factor edad (días postnatales) [$F_{(1,27)} = 551.5$, $p < 0.0001$] y en las interacciones [$F_{(1,27)} = 22.61$ ($p < 0.0001$)]. El análisis *post hoc* de Bonferroni indicó diferencias estadísticas significativas entre los grupos desde el PND1 hasta el PND35, con una $p < 0.001$.

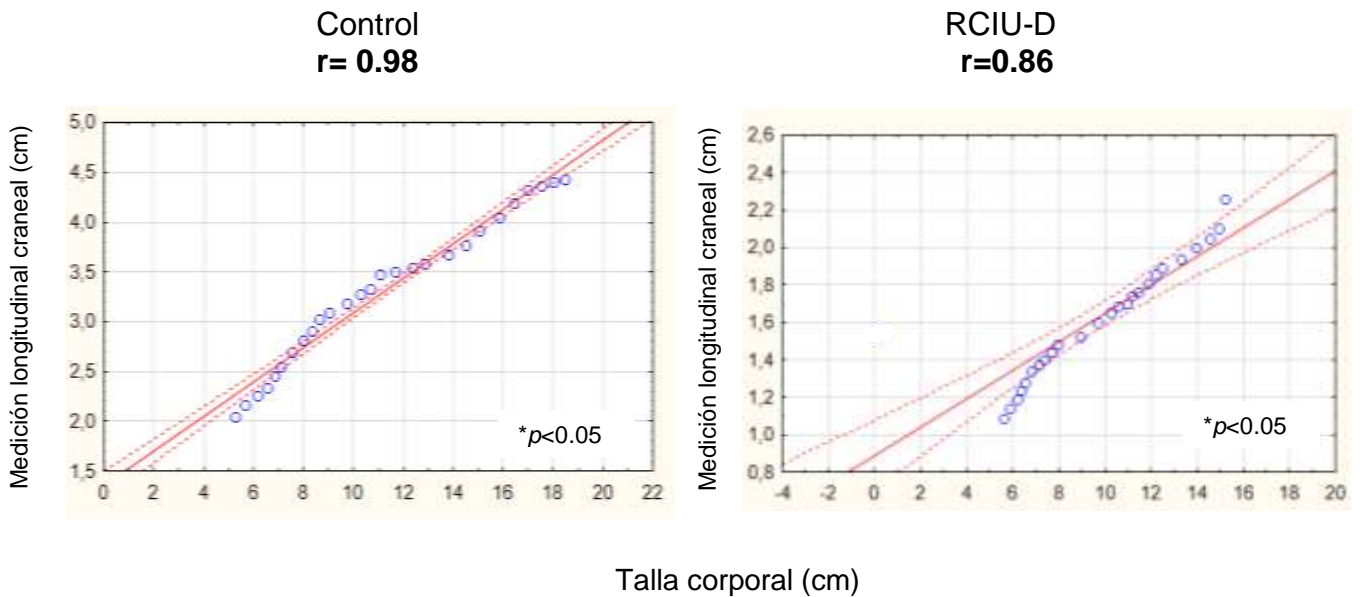


Gráfica 7. Promedio de la medición longitudinal craneal de las crías. La gráfica muestra en la ordenada la medición longitudinal craneal (tomada desde la punta de la nariz hasta la base caudal de la bóveda craneana) a lo largo del desarrollo de las crías. En la abscisa se muestra la edad en días postnatales. Las mediciones se realizaron diariamente hasta el PND21 y posteriormente cada tercer día hasta el PND35, día postnatal correspondientes al inicio de la adolescencia en ambos grupos. Círculos azules representan al grupo control (n=8) y círculos rojos al grupo experimental RCIU-D (n=10). La línea rosa indica un nivel de significancia de $***p < 0.001$. Medias \pm S.E.M.

7.2.6. Correlación entre la talla corporal y la medición longitudinal craneal

Se realizó un análisis de correlación de Pearson para conocer si a medida de que las crías aumentaban su talla corporal también crecía proporcionalmente el cráneo (gráfica 8). El análisis estadístico muestra que el grupo control tuvo una relación altamente positiva $r = 0.98$ con un nivel de significancia $p < 0.05$, mientras que el grupo RCIU-D presentó una relación medianamente positiva; $r = 0.86$, $p < 0.05$.

Correlación de la talla corporal y la medición longitudinal craneal en ambos grupos



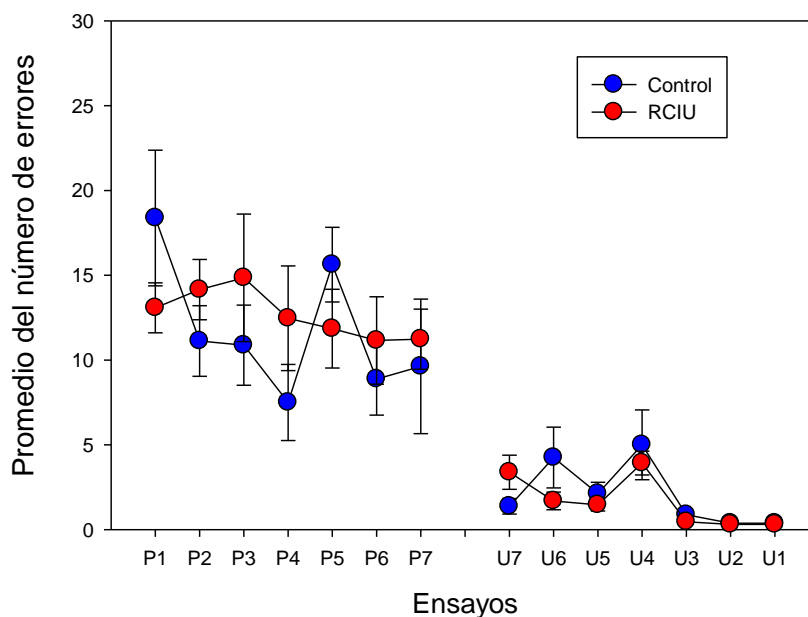
Gráfica 8. Correlación de la talla corporal y la medición longitudinal craneal en ambos grupos. En esta gráfica se presenta la asociación entre dos variables del desarrollo corporal, en la ordenada se muestra la talla corporal (g) y en la abscisa se muestra la medición longitudinal craneal (cm) por cada grupo (grupo control $n=8$; grupo RCIU-D $n=10$), $*p < 0.05$.

7.3. Aprendizaje y memoria

7.3.1. Aprendizaje

Con respecto al proceso de aprendizaje espacial, ambos grupos presentaron una curva de aprendizaje con una disminución progresiva en el número de errores en función del número de ensayos, tal como lo muestra la gráfica 9. Durante el primer ensayo de entrenamiento se observó un promedio de 18.38 ± 4.0 errores para el grupo control ($n=8$) y un promedio de 13.08 ± 1.4 errores para el grupo RCIU-D ($n=10$), valores que descendieron progresivamente, de tal forma que para el último ensayo se observó un valor de 0.37 ± 0.18 errores para el grupo control y un valor de 0.30 ± 0.13 errores para el grupo experimental RCIU-D.

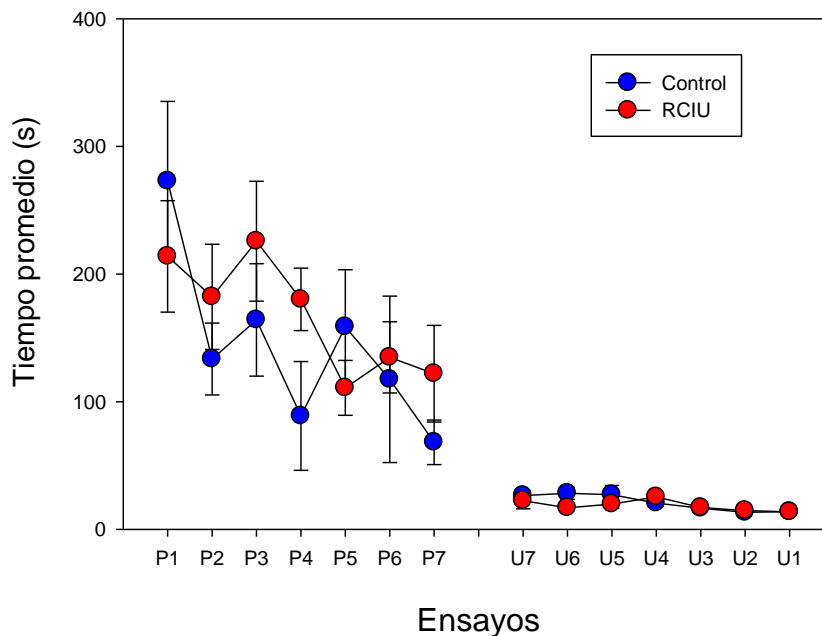
Curva de aprendizaje promedio de las crías



Gráfica 9. Curva de aprendizaje promedio de las crías. En esta gráfica se presenta el promedio del número de errores cometidos por los sujetos (ordenadas) y en las abscisas se muestran los primeros siete (P1- P7) y los últimos siete (U7- U1) ensayos de entrenamiento. Los círculos azules representan al grupo control (n=8) y los círculos rojos al grupo experimental RCIU-D (n=10). Medias \pm S.E.M.

La misma dinámica de aprendizaje fue observada en cuanto a la latencia. La curva de aprendizaje para esta variable (gráfica 10), muestra un decremento progresivo en el tiempo que tardaron los sujetos en completar la tarea en el laberinto, desde la apertura de la puerta de guillotina hasta la llegada del sujeto al compartimiento meta. En el ensayo 1 se registró un promedio 272.8 ± 62.49 segundos para el grupo control (n=8) y de 213.9 ± 43.64 segundos para el grupo experimental RCIU-D (n=10), mientras que para el último ensayo se registraron 13.86 ± 2.25 segundos para el grupo control y 13.67 ± 2.05 segundos para el grupo experimental RCIU-D.

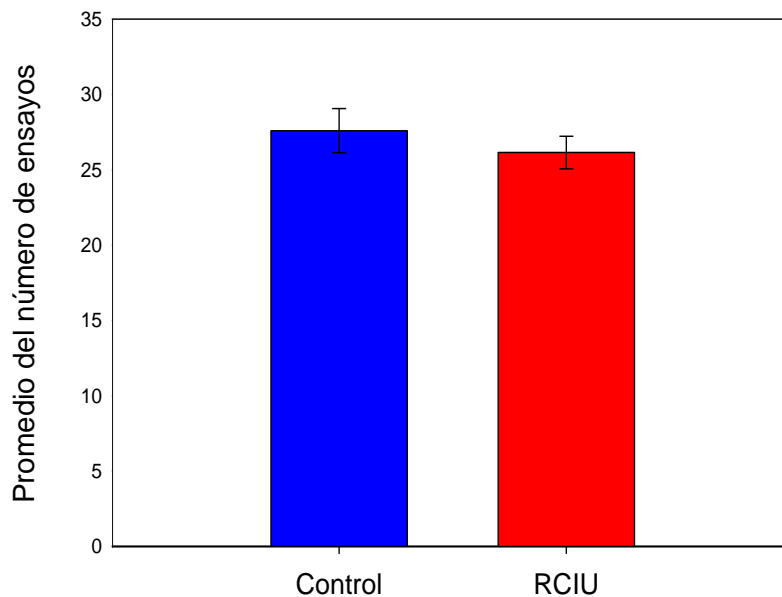
Promedio de la latencia en la curva de aprendizaje de las crías



Gráfica 10. Promedio de la latencia en la curva de aprendizaje de las crías. En esta gráfica se presentan en la ordenada la latencia o tiempo de carrera en la tarea del laberinto y en la abscisa se muestran los primeros siete ensayos (P1- P7) y los últimos siete ensayos (U7- U1) del proceso de adquisición. Los círculos azules representan al grupo control (n=8) y los círculos rojos al grupo experimental RCIU-D (n=10). Medias \pm S.E.M.

A fin de determinar si existieron diferencias en el proceso de aprendizaje entre los grupos, se analizó el tiempo que requirió cada grupo para adquirir la tarea, para lo cual se empleó el criterio de adquisición (ver procedimientos apartado 6.5.5.). Los resultados mostraron que el grupo control (n=8) alcanzó el criterio de adquisición en un promedio de 27.25 ± 2.3 ensayos, con un rango de 17 ensayos como mínimo y de 37 ensayos como máximo. Mientras que el grupo experimental RCIU-D (n=10) alcanzó el criterio de adquisición en un promedio de 25.77 ± 1.4 ensayos, con un rango de 19 a 33 ensayos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($t_{(19)}=0.57$, $p= 0.57$) al comparar el número de ensayos que le tomó a los sujetos de ambos grupos adquirir la conducta; es decir, alcanzar el criterio de aprendizaje. Los resultados anteriores se muestran en la gráfica 11.

Promedio de aprendizaje de las crías por grupo

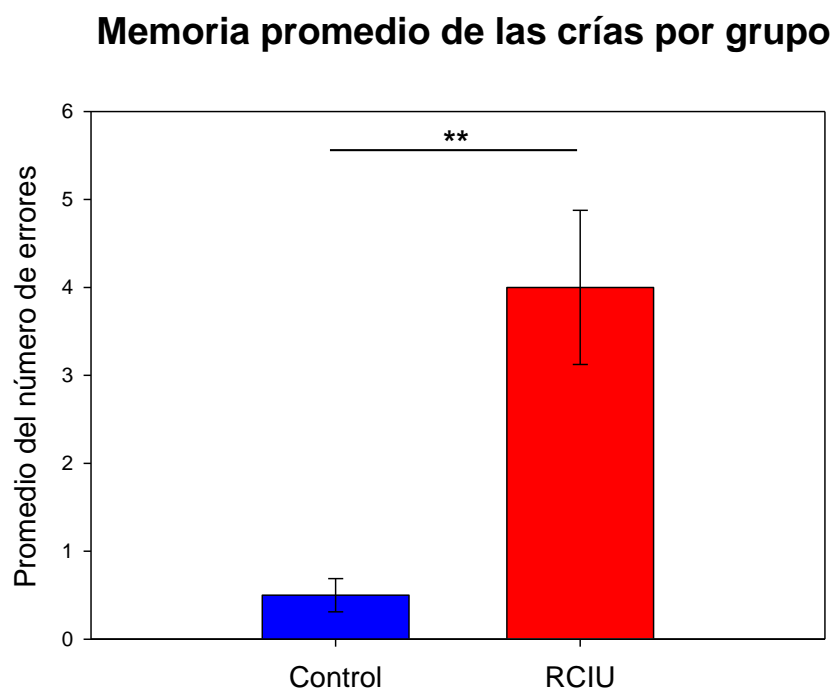


Gráfica 11. Promedio de aprendizaje de las crías por grupo. En el eje de las ordenadas se presenta el promedio de número de ensayos requerido para adquirir el criterio de aprendizaje, los grupos (abscisas) se representan en barra azul para el grupo control (n=8) y barra roja para el grupo experimental RCIU-D (n=10). Medias \pm S.E.M.

7.3.2. Memoria

El análisis de la capacidad de memoria espacial se llevó a cabo mediante la evaluación de un único ensayo 72 h después de que los sujetos alcanzaron el criterio de adquisición del aprendizaje. En dicho ensayo el grupo control (n=8) presentó una media de 0.5 ± 0.18 errores (gráfica 12) y una mediana de 0.5 errores, así como un rango de 0.0 a 1.0 errores. Mientras que en el grupo experimental RCIU-D (n=10) presentó una media de 4.3 ± 0.99 errores (gráfica 10), una mediana de 4.0 errores y un rango de 0 a 12 errores. Debido a que los datos recolectados en el grupo control no se distribuyeron de manera normal, se realizó un análisis estadístico no paramétrico (U de Mann-Whitney). Los resultados del análisis mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medianas de ambos grupos (U=16.0, rango: 52,17; $p < 0.01$). La

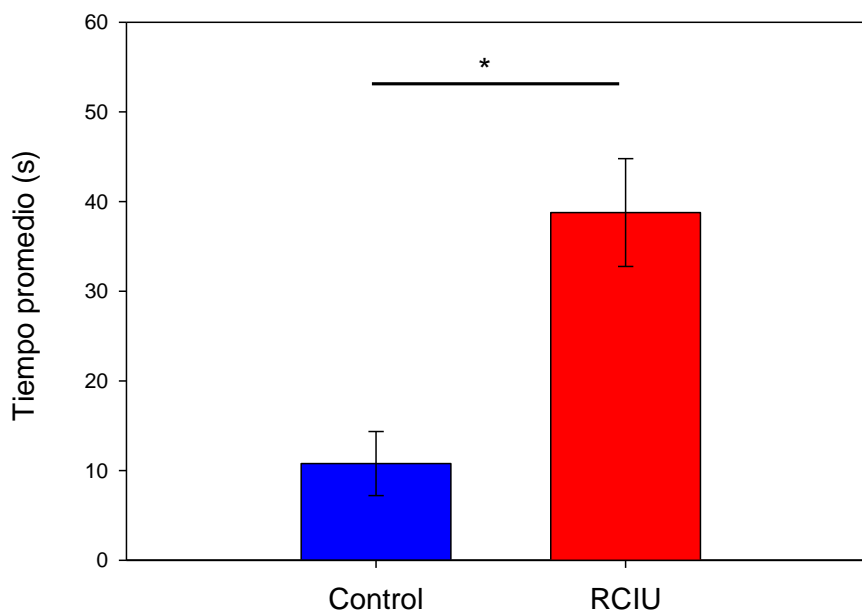
siguiente gráfica (gráfica 10) muestra los resultados del número de errores en ambos grupos para la prueba de memoria.



Gráfica 12. Memoria promedio de las crías por grupo. Se muestra la mediana de errores (ordenadas) cometidos 72 h posteriores a la adquisición de la tarea de aprendizaje en ambos grupos (abscisas). El grupo control (n=8) se presenta en barra azul y el grupo experimental RCIU-D (n=10) en barra roja. ** $p < 0.01$ al comparar las medianas de ambos grupos con U de Mann-Whitney.

Respecto a los resultados de la latencia o tiempo de carrera en la prueba de memoria, se observó una media, más menos error estándar de 27.21 ± 16.72 segundos para el grupo control y de una media de 61.77 ± 14.61 segundos para el grupo experimental RCIU-D. Debido a que los datos obtenidos del grupo control no se distribuyeron de manera normal, se realizó un análisis no paramétrico. De esta forma, el grupo control (n=8) presentó una mediana de 12.39 segundos, mientras que la mediana para el grupo experimental RCIU-D (n=10) fue de 38.39 segundos. Se identificaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medianas de ambos grupos (U=24.0, rango: 60,17; $p < 0.05$). Los resultados se muestran en la gráfica 13.

Promedio de la latencia en la evaluación de memoria de las crías

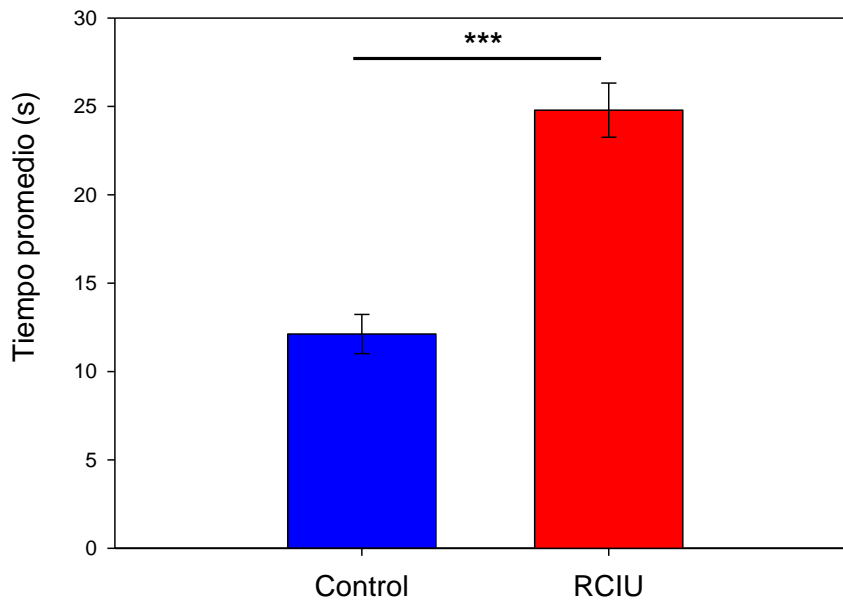


Gráfica 13. Promedio de la latencia en la evaluación de memoria de las crías. Se presenta el valor de la mediana de la latencia en segundos para ambos grupos. Barra azul para el grupo control (n=8) y barra roja para el grupo experimental RCIU-D (n=10). * $p < 0.05$ al comparar las medianas de ambos grupos con una U de Mann Whitney.

7.4. Motricidad

Para evaluar la motricidad fina, se registró el tiempo empleado para completar la prueba de la semilla de girasol (ver apartado 6.5.7. prueba de motricidad) por cada sujeto de ambos grupos. El grupo control (n=8) presentó un promedio de 12.13 ± 1.1 segundos, con un mínimo de 8 y un máximo de 17 segundos. Mientras que el grupo experimental RCIU-D (n=10), tuvo un promedio de 24.79 ± 1.5 segundos y un rango de 16 a 34 segundos. En el análisis estadístico se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($t_{(20)}=5.729$, $p < 0.001$). Los resultados se muestran en la gráfica 14.

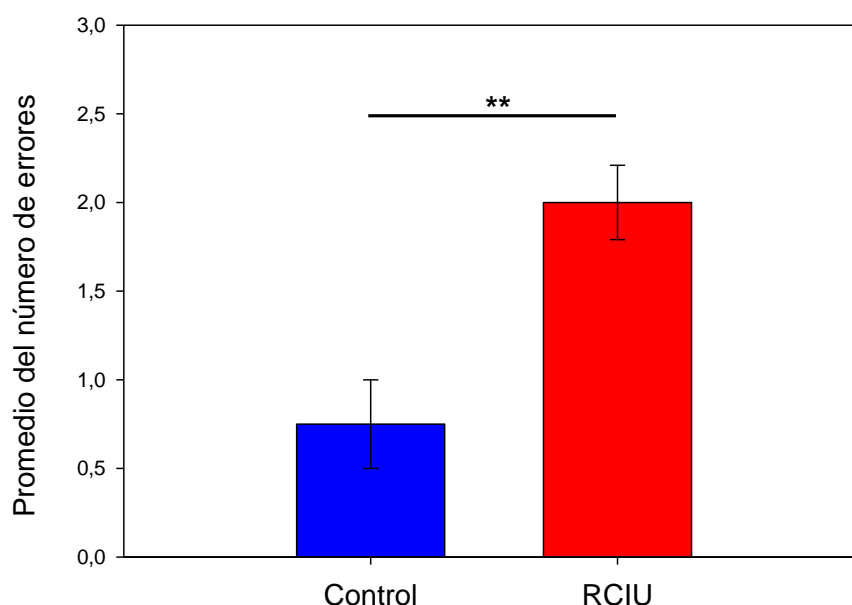
Promedio de la latencia en la evaluación de motricidad fina por grupo



Gráfica 14. Promedio de la latencia en evaluación de la motricidad fina por grupo. Se muestra en ordenadas el tiempo promedio en segundos para completar la tarea y en abscisas los dos grupos, en azul el grupo control (n=8) y en rojo el grupo experimental RCIU-D (n=10). *** $p < 0.001$. Medias \pm S.E.M.

Además del tiempo, también fueron registrados los errores cometidos en la tarea de motricidad fina (gráfica 15). Los errores fueron contabilizados cuando los sujetos tiraban la semilla una vez iniciada la prueba. De igual forma se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($t_{(20)} = 3.78$, $p < 0.01$). El grupo control presentó un promedio de 0.75 ± 0.25 errores y un rango de 0 a 2 errores. Mientras que el grupo experimental RCIU-D presentó un promedio de 2.07 ± 0.22 errores y rango de 1 a 3 errores.

Promedio de errores en la evaluación de la motricidad fina por grupo



Gráfica 15. Promedio de errores en la evaluación de la motricidad fina por grupo. Se muestra el número promedio de errores (ordenadas) en ambos grupos (abscisas). El grupo control (n=8) se presenta en barra azul y el grupo experimental RCIU-D (n=10) en barra roja. **p<0.01. Medias ± S.E.M.

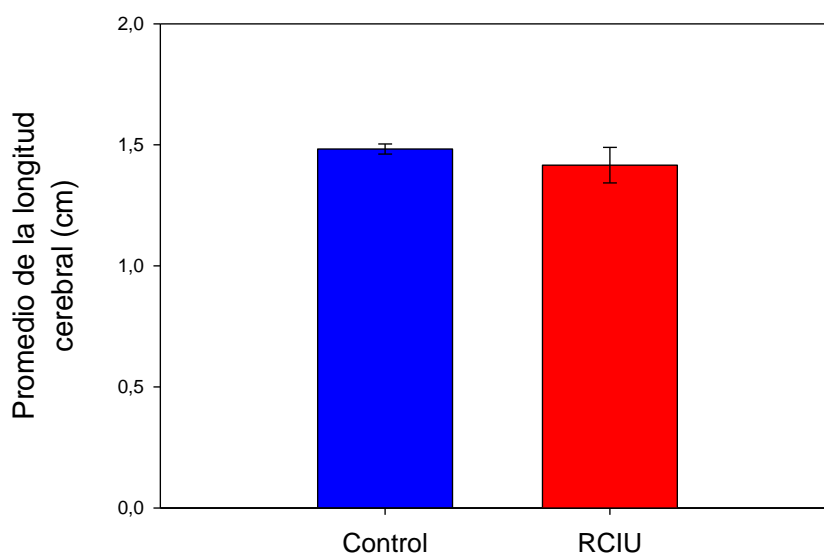
7.5. Mediciones encefálicas

Una vez concluidas las evaluaciones conductuales (PND65) se procedió a la extracción de los cerebros de ambos grupos (ver procedimientos: 6.5.8. Morfometría encefálica). Una vez recolectados los cerebros, estos se mantuvieron en una solución de paraformaldehído durante tres días (72 h) con la finalidad de lograr la fijación estable de los tejidos. Posteriormente se registraron las medidas longitudinal, lateral y vertical encefálicas, así como el volumen, peso cortical y el peso hipocampal de acuerdo a los puntos descritos en el apartado 6.5.8.

7.5.1. Longitud cerebral

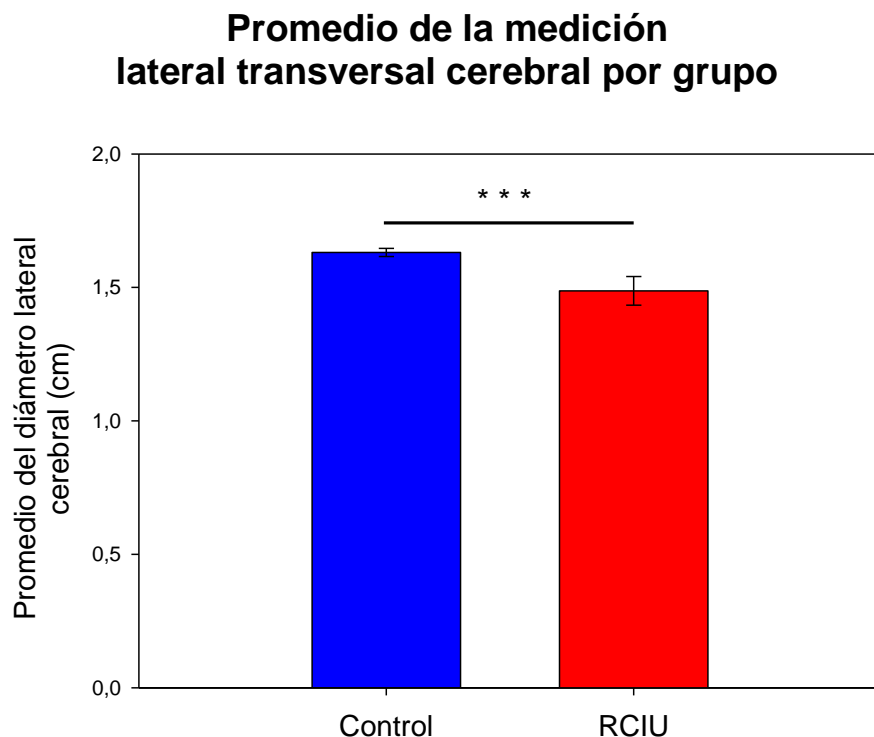
Esta medida fue tomada a partir de la longitud lineal del encéfalo (longitud anteroposterior), desde el extremo del polo frontal hasta el extremo del polo occipital, obteniendo los siguientes resultados. Para el grupo control (n=8) se observó una media de 1.48 ± 0.02 cm y un rango de 1.37 a 1.54 cm. Mientras que para el grupo experimental RCIU-D (n=10) se encontró una media de 1.42 ± 0.02 cm y un rango de 1.28 a 1.61 cm. La comparación entre ambos grupos mediante una t de Student, no mostró diferencias estadísticas significativas ($t_{(20)}=1.58$, $p=0.12$). Los resultados se muestran en la siguiente gráfica (gráfica 16).

Promedio de la medición longitudinal anteroposterior cerebral por grupo



Gráfica 16. Promedio de la longitud anteroposterior cerebral por grupo. En ordenadas se muestra la longitud promedio cerebral para el grupo control (n=8) se representa en barra azul y el grupo experimental (n=10) en barra roja. Medias \pm S.E.M

También se registró la medida lateral o diámetro transversal del cerebro tomado a nivel de los polos temporales. Los resultados se muestran en la gráfica 17. Para el grupo control (n=8) se observó un valor de 1.62 ± 0.07 cm y un rango de 1.53 a 1.68 cm. En cuanto al grupo experimental RCIU-D (n=10), se identificó un valor de 1.41 ± 0.02 cm y un rango de 1.24 a 1.61 cm. La comparación entre ambos grupos mostró diferencias estadísticamente significativas ($t_{(20)}=5.365$, $p<0.001$).

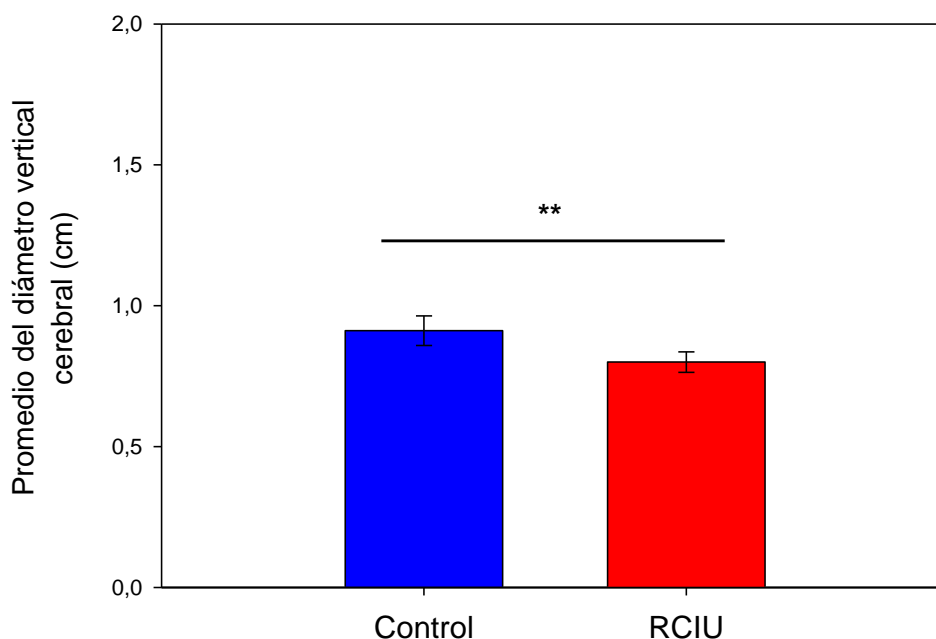


Gráfica 17. Promedio de la medición lateral transversal cerebral por grupo. En ordenas se muestran la longitud promedio en cm del cerebro tomada a la altura de los polos temporales. El grupo control (n=8) se presenta en barra azul y el grupo experimental RCIU-D (n=10) en barra roja. *** $p<0.001$ al comparar las medias de ambos grupos. Medias \pm S.E.M.

A su vez, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las mediciones de la altura máxima (diámetro vertical) del cerebro tomada desde el polo temporal inferior hasta el punto más distal en el lóbulo parietal; esto al comparar las medias de ambos grupos ($t_{(20)}=3.149$, $p<0.01$). El grupo control (n=8) presentó un valor de 0.95 ± 0.02 cm con un rango de 0.80 a 1.06 cm. En cuanto al grupo experimental RCIU-D (n=10) se identificó un valor

de 0.83 ± 0.02 cm con rango de 0.68 a 1.03 cm. Los resultados se muestran en la gráfica 18.

Promedio de la medición vertical cerebral por grupo



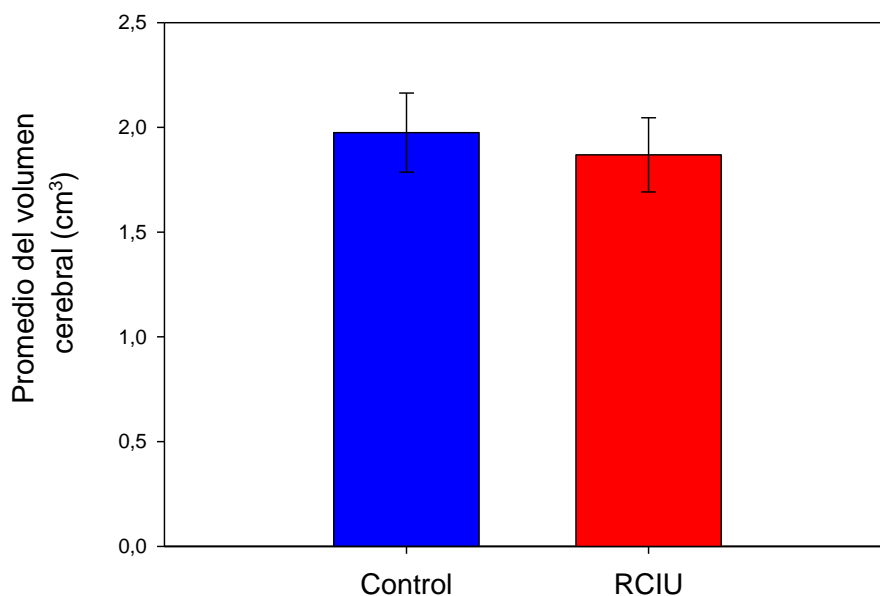
Gráfica 18. Promedio de la medición vertical cerebral por grupo. En ordenadas muestra la longitud promedio en cm tomada desde el polo temporal inferior hasta el punto más distal del lóbulo parietal. $**p < 0.01$. El grupo control (n=8) se representa en barra azul y el grupo experimental (n=10) en barra roja. Medias \pm S.E.M

7.5.2. Volumen cerebral

El volumen cerebral se determinó al calcular el desplazamiento de líquido colocado en una probeta graduada tras introducir el cerebro (ver procedimientos, apartado 6.5.8.). El volumen cerebral promedio del grupo control (n=8) fue de 1.97 ± 0.04 cm³ con un rango de 1.8 a 2.2 cm³. Mientras que para el grupo experimental (n=10) la media fue de 1.86 ± 0.03 cm³ y un rango de 1.6 a 2.0 cm³. Con respecto a esta medición encefálica no se encontraron diferencias

estadísticamente significativas al comparar las medias de ambos grupos ($t_{(20)}=1.855$, $p=0.58$). Los resultados se muestran en la gráfica 19.

Promedio del volumen cerebral por grupo



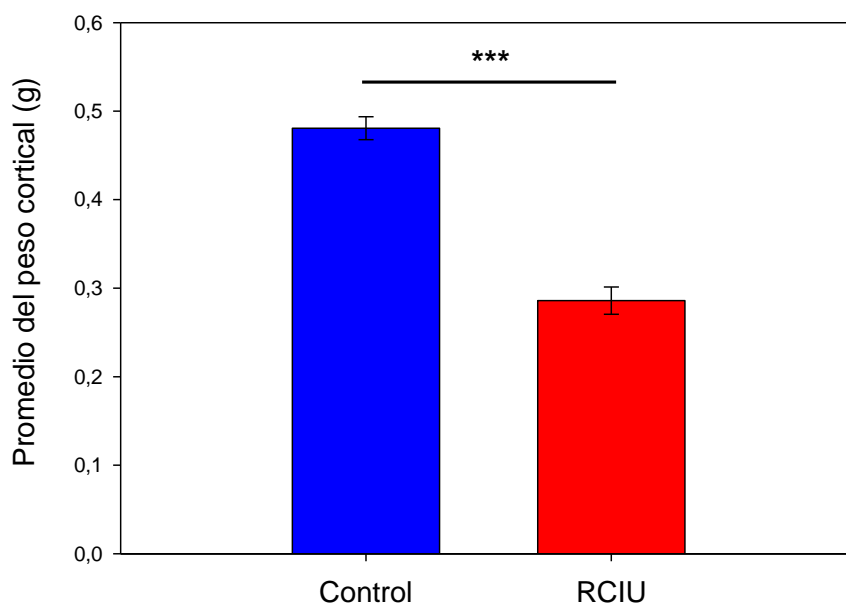
Gráfica 19. Promedio del volumen cerebral por grupo. Promedio para el grupo control ($n= 8$) representado en barra azul y para el grupo experimental RCIU-D ($n= 10$) barra roja. Medias \pm S.E.M

7.5.3. Peso cortical e hipocampal

Para obtener el peso cortical se realizó la disección de la corteza cerebral y se registró el peso total de la misma por medio de una balanza analítica (ver procedimientos, apartado 6.5.8.). Los datos obtenidos mostraron una media de 0.48 ± 0.01 g para el grupo control ($n=8$) con un rango de 0.43 a 0.55 g. Mientras que en el grupo experimental RCIU-D ($n=10$) se identificó una media de 0.28 ± 0.01 g y un rango de 0.21 a 0.44 g. El análisis estadístico reveló diferencias estadísticamente significativas al comparar las medianas de ambos grupos ($U= 1.0$, Rango= 147,106, $p= <0.001$), que para el grupo control fue de 0.479 g y para

el grupo experimental RCIU-D fue de 0.283 g. Los resultados (medianas) respecto al peso cortical se muestran en la siguiente gráfica (gráfica 20).

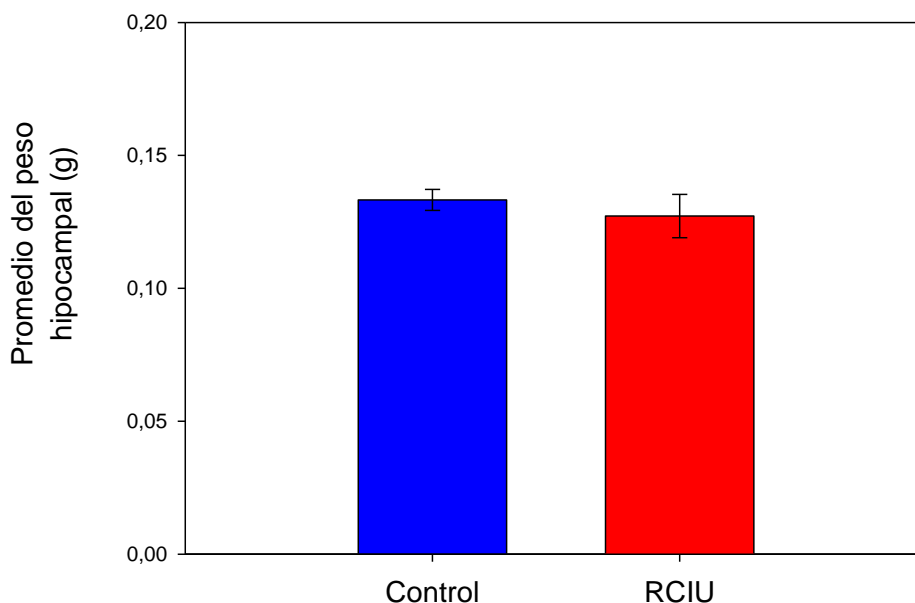
Promedio del peso de la corteza cerebral por grupo



Gráfica 20. Promedio del peso de la corteza cerebral por grupo. En ordenadas se muestran las medianas del peso cortical medidas en gramos. El grupo control (n=8) se presenta en barra azul y el grupo experimental RCIU-D (n=10) en barra roja. *** $p < 0.001$.

Respecto al peso hipocampal, al igual que la medición anterior, se requirió la disección de esta estructura cerebral (ver procedimientos, apartado 6.5.8. Morfometría encefálica), la cual se pesó con una balanza analítica. En cuanto al peso hipocampal total (suma del hipocampo izquierdo y derecho), los resultados descriptivos muestran que el grupo control obtuvo una media de 0.16 ± 0.02 g, con una mediana de 0.13 g y un rango de 0.11 a 0.27 g, mientras que el grupo experimental RCIU-D presentó una media de 0.14 ± 0.11 g, con una mediana de 0.12 g y un rango de 0.8 a 0.24 g. El peso hipocampal total (ambos hipocampos) no mostró diferencias estadísticas significativas al comparar los valores de las medianas entre grupos ($U=44.0$, Rango= 104,149, $p= 0.43$) los cuales se muestran en la gráfica 21.

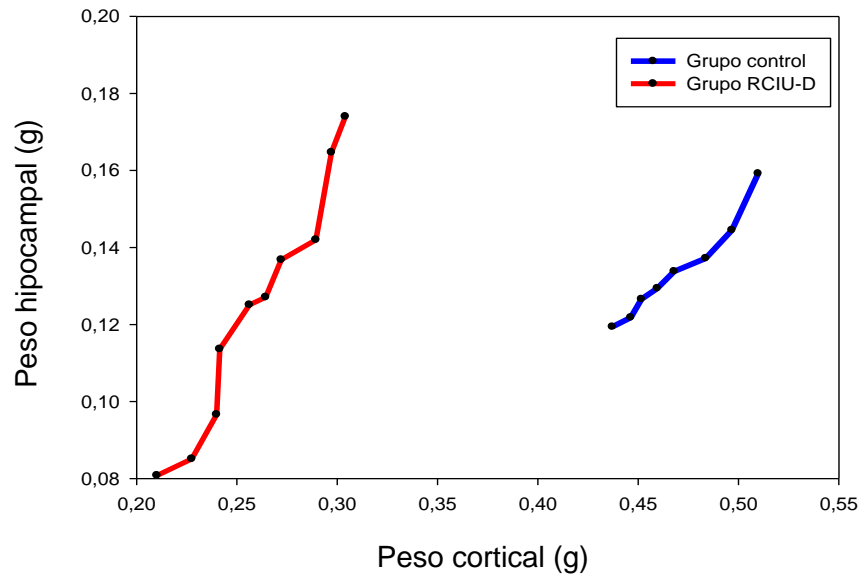
Promedio del peso del hipocampo por grupo



Gráfica 21. Promedio del peso del hipocampo por grupo. En ordenadas se muestran las medianas del peso hipocampal total (ambos hemisferios) medido en gramos. El grupo control (n=8) se presenta en barra azul y el grupo experimental RCIU-D (n=10) en barra roja.

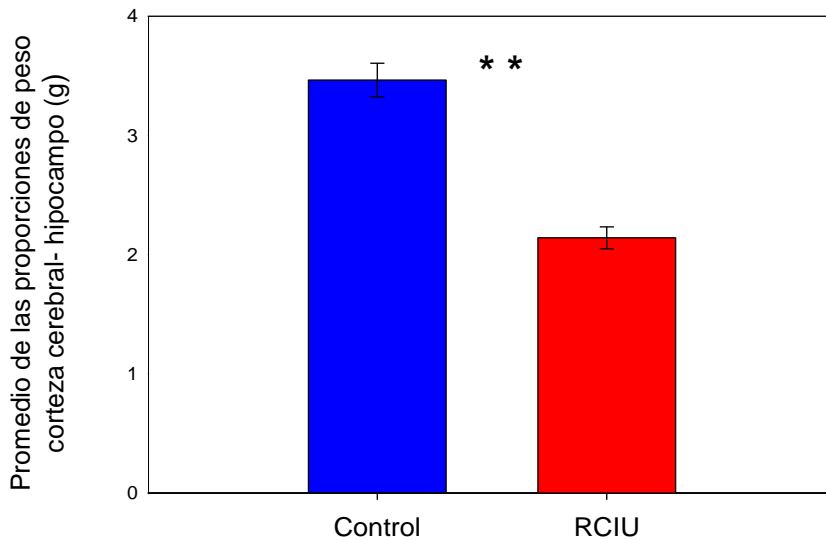
Adicionalmente, se obtuvo índice la proporción en peso de la corteza cerebral en función al peso hipocampal (gráfica 22) tras dividir el peso cortical entre el peso hipocampal de cada sujeto por grupo, posteriormente con los resultados obtenidos tras la división de los pesos individuales se obtuvo el promedio de proporción del peso para cada grupo (gráfica 23). Los datos descriptivos muestran una media de $3.22 \text{ g} \pm 0.76$, una mediana de 3.6042 g y un rango de 1.91 a 3.77 g para el grupo control, mientras que para el grupo RCIU-D se obtuvo una media de $2.14 \text{ g} \pm 0.344 \text{ g}$, una mediana de 2.21 g y un rango de 1.45 a 2.60 g . El análisis estadístico reveló diferencias significativas al comparar las medianas de ambos grupos ($U= 21$, Rango= 0.4345 , 0.2591 , $p= 0.018$).

Comparación de la proporción del peso de la corteza cerebral en relación al peso del hipocampo de los sujetos que conforman cada grupo.



Gráfica 22. Comparación de la proporción del peso de la corteza cerebral en relación al peso del hipocampo de los sujetos que conforman cada grupo. En esta gráfica se presentan en la ordenada el peso cortical (g) y en la abscisa se muestra el peso hipocampal (g). La línea azul representa al grupo control (n=8) y la línea roja al grupo experimental RCIU-D (n=10).

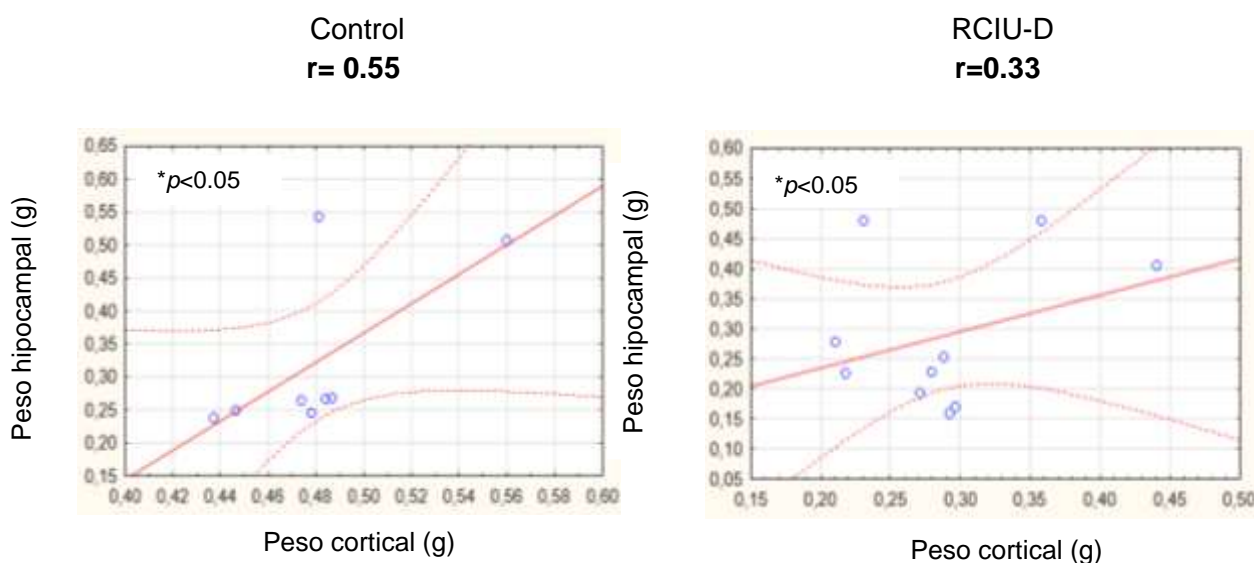
Índice de la proporción promedio en la dimensión del peso de la corteza cerebral y el promedio del peso del hipocampo por grupo



Gráfica 23. Índice de la proporción promedio en la dimensión del peso de la corteza cerebral y el promedio del peso del hipocampo por grupo. En ordenadas se muestran las medianas de la proporción obtenidas de los pesos del hipocampo y la corteza cerebral. El grupo control (n=8) se presenta en barra azul y el grupo experimental RCIU-D (n=10) en barra roja, ** $p < 0.01$.

Se decidió complementariamente para estas dos variables realizar un análisis de correlación de Spearman para tener más datos que pudieran respaldar o en su defecto contrastar lo obtenido en el índice de proporción de pesos. Los resultados obtenidos, fueron los siguientes. Para el grupo control se obtuvo un coeficiente de relación medianamente positivo ($r=0.55$); $p < 0.05$ y para el grupo RCIU-D se obtuvo una fuerza de correlación baja ($r=0.33$); $p < 0.05$.

Correlación peso cortical y peso hipocampal



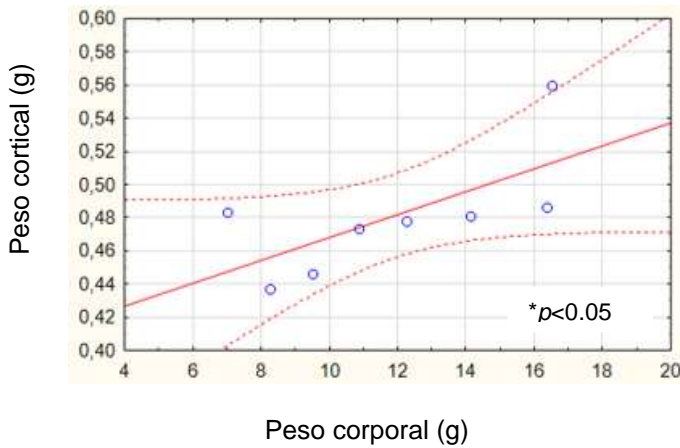
Gráfica 24. Correlación peso cortical y peso hipocampal. En esta gráfica se muestran las relaciones realizadas con respecto al peso cortical (ordenadas) y el peso hipocampal (abscisas) por cada grupo (grupo control $n=8$; grupo RCIU-D $n=10$), * $p<0.05$.

Adicionalmente a los resultados señalados en las gráficas anteriores, se realizaron un par de análisis de correlación en función del peso cortical y el desarrollo corporal de las crías (peso y talla) con la finalidad de obtener mayor información que nos permitiera tener una mejor caracterización del fenómeno estudiado sobre el SNC. Para lo cual se emplearon correlaciones de Pearson para determinar el grado de relación entre las siguientes variables: peso corporal vs peso cortical, talla corporal vs peso cortical. Los resultados indican para el grupo control un coeficiente de correlación con una fuerza de relación mediana ($r=0.67$; $p<0.05$) para peso corporal vs peso cortical, mientras que para la relación talla corporal vs peso cortical también se obtuvo un coeficiente de correlación con fuerza mediana ($r=0.57$; $p=0.057$) (gráfica 24). En tanto al grupo RCIU-D (gráfica 25), los resultados nos señalan un correlación baja al relacionar el peso corporal vs el peso cortical ($r=0.12$; $p<0.05$), en función de la correlación talla corporal vs peso cortical se obtuvo un coeficiente con una fuerza de correlación baja ($r=0.17$; $p<0.05$).

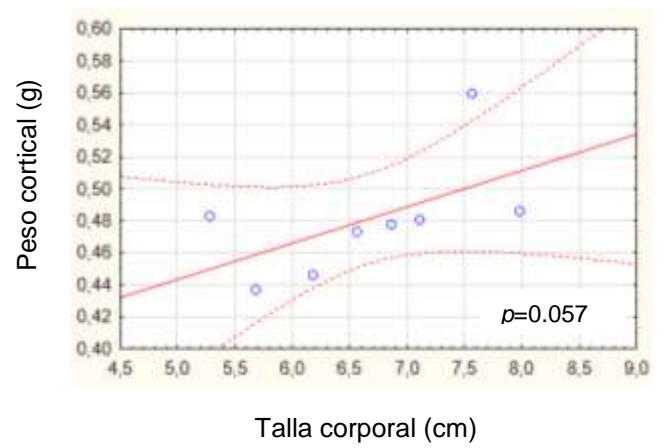
Correlación de las mediciones de desarrollo con las mediciones encefálicas por grupo

Control

a) $r = 0.67$

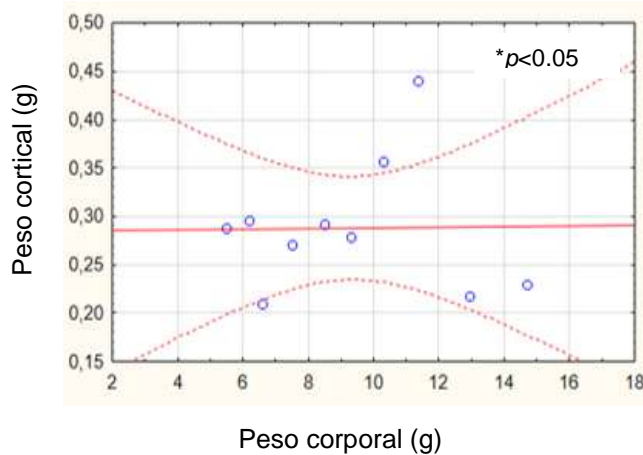


b) $r = 0.57$

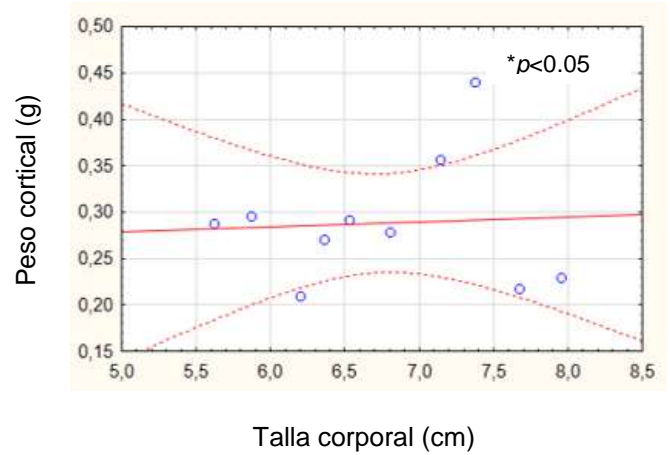


RCIU-D

c) $r = 0.12$



d) $r = 0.17$



Gráfica 24. Correlación de las mediciones de desarrollo con las mediciones encefálicas por grupo.

En esta gráfica se muestran las relaciones realizadas con respecto al peso corporal y la talla corporal (ordenadas) de manera individual en función del peso cortical (abscisas) por cada grupo (grupo control $n=8$; grupo RCIU-D $n=10$), $*p < 0.05$.

DISCUSIÓN

La realización de esta tesis buscó conocer los efectos de la restricción del crecimiento intrauterino por desnutrición (RCIU-D) por medio del modelo de deficiencia nutricional al 50% del consumo de alimento (de Souza et al., 2015; Medina-Aguirre et al., 2008; Xu et al., 2016; Yee et al., 2016) sobre el crecimiento corporal, los procesos cognoscitivos de aprendizaje y memoria espacial, la motricidad fina y en la morfometría encefálica durante el periodo de vida correspondiente a la adolescencia en crías macho de rata Wistar. Los resultados obtenidos de esta investigación permiten aportar información y conocimiento de esta condición gestacional durante la etapa de vida descrita; los cuales son discutidos de la siguiente manera.

8.1. Efectos de la RCIU-D en el desarrollo

Esta investigación cuantificó el efecto de la RCIU-D sobre la natalidad y la mortalidad de las crías en los primeros días de nacimiento. Los resultados no indican diferencias estadísticamente significativas en el número de crías nacidas ni en el número de crías muertas entre grupos; por lo que, nuestros datos en primera instancia, señalan que a pesar de que las madres presentaban un estado nutricional desfavorable (desnutrición) esto no tuvo una repercusión negativa sobre la primera etapa del desarrollo (gestacional) debido a que no se presentó un efecto adverso en la tasa de natalidad ni de mortalidad temprana en las crías macho de rata Wistar. Por otro lado, en relación a las variables evaluadas de crecimiento, el peso corporal registrado en el día de nacimiento, tuvo un promedio 7.25 gramos para el grupo control y 5.85 gramos para el grupo experimental; estos datos indican que el grupo RCIU-D presentó un menor peso (19.28%) en comparación con el grupo control. Además cabe destacar que estos pesos, se encuentran dentro del rango de pesos señalados en otras investigaciones (4 - 6 gramos) para crías recién nacidas con restricción del crecimiento intrauterino (Aravidou et al., 2013; de Brito et al., 2015; Engelbregt et al., 2004). A lo largo de toda la evaluación (PND1- PND35) el grupo con RCIU-

D mantuvo un peso por debajo del grupo control. Ambos grupos presentaron una curva ascendente a lo largo del desarrollo postnatal, lo cual indica que las crías iban aumentando su peso conforme a su edad (Gráfica 3). Fue a partir del PND11 cuando esta curva tuvo una separación significativa ($p < 0.001$) misma que se mantuvo hasta el final de la evaluación mostrando una superioridad del peso del grupo control sobre el grupo RCIU-D. Resultados similares fueron observados en torno a la talla corporal, ya que ambos grupos presentaron un crecimiento progresivo a lo largo de toda la evaluación. No obstante, a partir del PND11 ($p < 0.05$) y hasta el final de la evaluación ($p < 0.001$) PND35; se observaron diferencias significativas, lo cual pudiera deberse al cambio de alimentación de lactancia materna al consumo de alimento sólido. Estos resultados demuestran que las crías que fueron sometidas a una dieta prenatal con restricción nutricional obtendrán curvas de crecimiento menores a aquellos sujetos que fueron alimentados de manera óptima. Esto es consistente con los datos reportados por estudios, como los realizado por Albarrán et al., 2008; Compagnucci et al., 2010; Engelbregt et al., 2004; Hernández., 2007; Juncao et al., 2016, los cuales muestran que los grupos provenientes de condiciones de restricción nutricional de crecimiento intrauterino, suelen tener una ganancia de peso y talla corporal con respecto a los días postnatales pero dicha ganancia siempre es inferior a la de los grupos controles. Ahora bien, en función de los resultados obtenidos tras correlacionar estas dos variables podemos determinar que en ambos grupos a medida que aumentaban el peso corporal también lo hacía proporcionalmente la talla corporal. Cabe mencionar, que los resultados obtenidos de peso y talla del presente estudio correspondientes al grupo RCIU-D, no experimentaron el efecto conocido como “*catch-up growth*” (crecimiento recuperacional), el cual indica que, tras tener una alimentación adecuada posterior (periodo postnatal) a una privación alimenticia (periodo prenatal), los sujetos tenderán a recuperar el peso o igualarlo con aquellos que sí tuvieron una dieta enriquecida en nutrientes (Atul et al., 2017 Cianfarani et al, 1999; Singhal y Lucas 2004).

Por otro lado, si bien, existen reportes de mediciones del diámetro biparietal y la longitud craneal en modelo murino con RCIU, éstos sólo se han realizado durante el desarrollo fetal empleando técnicas de ultrasonografía. En estos reportes se ha encontrado una disminución significativa en la biometría fetal, específicamente, en el diámetro biparietal y el diámetro abdominal en fetos con crecimiento restringido (Quibel et al., 2015). Para fines específicos de esta tesis, se planteó como objetivo, evaluar el efecto de la RCIU-D sobre estas dos variables de crecimiento corporal durante el periodo de desarrollo postnatal que abarca desde el nacimiento hasta la adolescencia (PND0-PND35). Los resultados obtenidos para la variable de diámetro craneal, indican un inicio postnatal (PND1) con diferencias significativas entre los grupos ($p < 0.001$). Para los días postnatales 4 y 6 (PND4 y PND6) se puede notar un emparejamiento del grupo RCIU-D con el grupo control en la curva de crecimiento; lo cual pudiera deberse una vez más al cambio de alimentación de lactancia materna al consumo de alimento sólido. A pesar de ello, a partir del PND10 hasta el PND35 se volvieron a apreciar diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo RCIU-D con el grupo control ($p < 0.001$). Mientras que, para la medición longitudinal craneal, se obtuvieron diferencias estadísticas significativas durante todos los días postnatales evaluados entre grupos ($p < 0.0001$) (PND1- PND35). Para ambos casos, las mediciones del grupo RCIU-D se mantuvieron por debajo del grupo control. Adicionalmente a estas mediciones aisladas, se quiso conocer si las dimensiones de la medición longitudinal craneal eran proporcionales al desarrollo longitudinal corporal (talla), por lo cual se aplicó una correlación de Pearson a estas variables, la cual nos mostró que para ambos grupos a medida de que aumentaba la talla corporal también lo hacía la longitud del cráneo.

Lo que podemos concluir con base a los resultados mostrados en las variables de crecimiento, es lo siguiente: 1) las crías con RCIU-D presentan valores de crecimiento significativamente menores al ser comparadas con el grupo control, sin embargo este crecimiento es proporcional para las dimensiones corporales de las crías a lo largo del tiempo en las etapas postnatales. 2) Con base en los datos reportados podemos determinar que las crías desde el nacimiento tuvieron un efecto negativo que se ve reflejado en el peso corporal (variable que es el

principal indicador de la desnutrición prenatal) pero del mismo modo con los resultados correspondientes a la talla corporal y las mediciones craneales nos muestran que el impacto de la RCIU-D también recae sobre el desarrollo óseo, ya que estas variables se mantuvieron con valores significativamente menores desde el nacimiento hasta la adolescencia. 3) Los resultados correspondientes al crecimiento corporal nos demuestran, que en efecto, la nutrición es el mayor factor ambiental de influencia para que estas variables tengan un buen desenlace a lo largo de la gestación y posterior a ella en la vida extrauterina (Morgane et al, 2002, Sharma et al., 2016).

8.2. Efectos de la RCIU-D sobre el aprendizaje y memoria espacial

Los efectos de la RCIU-D sobre el aprendizaje y la memoria espacial fueron analizados a través de la resolución de un laberinto complejo. Los resultados obtenidos mostraron que ambos grupos presentaron un proceso de aprendizaje gradual, con una disminución progresiva en el número de errores (gráfica 7) y en la latencia (gráfica 8), en función del número de ensayos de aprendizaje. En cuanto a la capacidad de aprendizaje, los resultados no mostraron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos, debido a que no se observaron cambios significativos en el número de ensayos requeridos para alcanzar el criterio de adquisición de aprendizaje (gráfica 9), por lo que, los resultados del presente trabajo sugieren que la RCIU-D no afecta significativamente el proceso de aprendizaje espacial en los sujetos. Sin embargo, al evaluar la memoria a largo plazo, 72 horas después de que cada uno de los sujetos alcanzara el criterio de adquisición de aprendizaje, los resultados mostraron un efecto significativo de la RCIU-D sobre esta variable, ya que los sujetos provenientes del grupo experimental cometieron un número significativamente mayor de errores que los del grupo control (ver gráfica 10). La eficacia en términos del número de errores totales cometidos en la evaluación de aprendizaje, disminuyó un 88.4% en la fase de memoria en el grupo RCIU-D con respecto al grupo control. El promedio de errores del grupo con restricción nutricional intrauterina representó el 89.5% del total de errores cometidos por ambos grupos. De igual forma el grupo control presentó un tiempo medio para completar la tarea espacial

inferior en un 67% con respecto al tiempo medio observado en el grupo con restricción nutricional uterina (ver gráfica 11).

Los resultados obtenidos en relación al tiempo y el número de ensayos requeridos para generar un aprendizaje, discrepan con los resultados de otros estudios, ya que en ellos se ha señalado que roedores jóvenes nacidos bajo la condición de RCIU-D, presentan un deterioro en las habilidades de aprendizaje espacial, donde en la mayoría de los casos, las crías restringidas requerían más sesiones de entrenamiento para aprender una tarea espacial (Ranade et al., 2008; Wang y Xu, 2007). Esta discrepancia podría deberse a que quizá; 1) la tarea espacial utilizada no resultó tan compleja para los sujetos evaluados, 2) al ser un tipo de aprendizaje espacial simple no se ve afectado por la desnutrición, o, 3) a que el tipo de laberinto utilizado no fue tan sensible para aprender una tarea espacial. Por lo cual, se sugiere emplear en futuras investigaciones instrumentos y tareas con diferentes niveles de complejidad para evaluar el aprendizaje espacial, así como, hacer estudios donde se explore qué otros tipos de aprendizaje pueden ser afectados por la RCIU. Por otro lado, con respecto a los resultados correspondientes a la evaluación de la memoria a largo plazo, en el presente estudio encontramos congruencia con la evidencia científica (Camprubi et al., 2017; Dúran et al., 2017; Huang et al., 2008; Reyes-Castro et al., 2018), ya que el número de errores y la latencia en la evocación se incrementó de forma significativa en el grupo RCIU-D. Adicionalmente, también resulta relevante sugerir que en futuras investigaciones se estudie si la RCIU es capaz de afectar a otros tipos o sistemas de memoria.

Conductualmente también se realizó una evaluación de motricidad fina. Los datos sugieren que las diferencias nutricionales tempranas comprometen la destreza motora fina en la etapa adolescente de las ratas, debido a que los resultados indican que el grupo experimental cometió un número significativamente mayor de errores durante la tarea de la semilla de girasol y tardó más tiempo en completarla que el grupo control. Estos resultados son similares con lo reportado dentro de la literatura científica (Gilbert et al., 2010;

Reid et al., 2012; Ruff et al., 2017). Como sugerencia adicional y siguiendo la línea de resultados cognoscitivos de esta tesis, sería fundamental estudiar a su vez; los mecanismos neurofisiológicos y neuroanatómicos relacionados a cómo la deficiencia nutricional prenatal afecta la motricidad en general y a otras funciones cognoscitivas.

8.3. Efectos de la RCIU-D con las mediciones morfométricas encefálicas

Los resultados obtenidos en la evaluación de la morfometría cerebral, mostraron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones de los diámetros lateral y vertical; donde se registraron valores inferiores (12.9% y un 12.6%, respectivamente) al ser comparados con el grupo control. Por otro lado, a pesar de que se registraron valores considerablemente menores en la longitud (1.48 ± 0.02 cm/ 1.42 ± 0.02 cm) y el volumen (1.97 ± 0.04 vs 1.86 ± 0.03 cm³) cerebral, estos no fueron estadísticamente significativos. Para poder discutir lo anterior, es importante recordar que el consumo insuficiente de nutrientes en las etapas tempranas de la vida (gestación) interfiere con los procesos básicos del desarrollo cerebral; como la formación celular y de tejidos (Morgane et al., 2002). Siguiendo la línea de lo anterior, pudiéramos sugerir que los resultados obtenidos en los diámetros cerebrales (ancho y grueso) indicarían que el cerebro de las crías con RCIU-D presentan alteraciones que comprometen mayormente a los aspectos neurofuncionales que al componente neuroanatómico, ya que como bien se ha mencionado, el desarrollo cerebral no se reduce únicamente al crecimiento total o la ganancia en el peso total del cerebro sino que implica un conjunto de fases y elementos de mayor índole celular (Morgane et al., 2002; Morgane et al., 1993). El hecho de que la longitud cerebral no tuviera repercusiones adversas, nos señalaría que el crecimiento del cerebro no presentó ningún efecto negativo de la desnutrición prenatal severa y probablemente esto se deba a su vez, al cambio de alimentación rico en nutrientes que se les dio a las crías a lo largo de la etapa postnatal. Así mismo esto explicaría porqué no se encontraron diferencias estadísticas en cuanto al volumen cerebral.

Por otro lado, con respecto a la evaluación de los pesos de la corteza cerebral y el hipocampo, se encontró para el grupo RCIU-D, un menor peso cortical (34.5%) que fue estadísticamente significativo ($p < 0.001$) al ser comparado con el grupo control. En relación al hipocampo, se encontró de la misma manera, un peso relativamente menor (12.5%) en el grupo RCIU-D, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Es importante recalcar que todas estas mediciones se realizaron durante la adolescencia (PND35-PND65), etapa donde no se ha explorado de forma suficiente los efectos de la RCIU de manera global en el cerebro ni tampoco bajo las dimensiones cerebrales analizadas en esta tesis. Sin embargo, con base a la información anterior y de acuerdo con los resultados morfométricos cerebrales obtenidos, podemos señalar que, la RCIU-D presenta efectos negativos sobre el desarrollo del SNC durante la etapa de adolescencia de crías macho. Los datos recabados en esta investigación son congruentes con lo reportado en la literatura en cuanto al efecto producido en la corteza cerebral, ya que fue la estructura mayormente comprometida, obteniendo pesos inferiores en comparación del grupo control. Por otro lado, a pesar de que se ha señalado que el hipocampo es una de las estructuras cerebrales más susceptibles a la desnutrición y a la RICU (Cordero et al., 2003; Léonhardt et al., 1993; Morgane et al., 1993; Salas et al., 2012) los datos obtenidos en este estudio con respecto a él, no lo reflejan; al no haberse encontrado diferencias estadísticamente significativas en el peso tras hacer la comparación entre grupos. En tanto a los resultados obtenidos en cuanto al volumen cerebral discrepan con lo reportado en otros estudios, por ejemplo el de Bataille y su grupo de colaboradores en 2016, donde indican con sus resultados, que el efecto de la RCIU durante la adolescencia disminuye el volumen cerebral total.

En específico, los efectos encontrados sobre el peso de la corteza cerebral, pueden deberse a que durante la etapa del desarrollo evaluada, esta estructura se encuentra en un período crítico para la maduración del cerebro; ya que presenta una variedad de cambios fisiológicos, químicos, anatómicos y humorales (Foulkes y Blakemore 2018; Vijayakumar et al., 2018) por causa de la reorganización celular (Juraska y Willing 2017; Luna et al., 2011). A demás de

que se ha reportado que la restricción de crecimiento intrauterino genera una morfología cerebral alterada en donde hay pérdida de materia gris y blanca, lo cual ocasiona un retraso en el desarrollo cortical (Batalle et al., 2016). Si añadimos estos cambios a la explicación dada al principio de la discusión sobre las mediciones morfométricas, pudieran explicar el porque se obtuvieron dimensiones menores de los diámetros lateral y vertical cerebral. Mediciones correspondientes al área que también abarca la corteza cerebral. Además, se puede sugerir que la corteza cerebral sufre pérdidas en la masa neuronal y glial a consecuencia de la desnutrición prenatal, ya que al hacer una correlación entre el peso corporal vs peso cortical ($r= 0.12$), así como la talla corporal vs el peso cortical (0.17), encontramos una relación muy baja, casi nula. Por otro lado, es importante señalar que a diferencia de la corteza cerebral, el hipocampo no atraviesa por un periodo crítico en su desarrollo durante la adolescencia, motivo por el cual, pudiera ser menos susceptible a los efectos de la RCIU. Siguiendo lo anterior, se puede concluir entonces, que la RCIU-D no genera alteraciones a nivel estructural en el hipocampo durante la adolescencia. Adicionalmente, es importante mencionar, que estos resultados no pueden ser comparados con los datos reportados en otras investigaciones, debido a que en su mayoría, éstos se han centrado en el estudio celular y no estructural, como se realizó en esta tesis. Pese a ello, la literatura indica que la RCIU durante la adolescencia muestra una importante reducción en su volumen total (Barbeito-Andrés et al., 2018; Gilchrist et al., 2018), en su densidad neuronal (Lodygensky et al., 2008) y en el grosor de las regiones CA2 y CA3 (Ruff et al., 2017).

Para tener una mejor caracterización del fenómeno estudiado se requiere analizar los resultados obtenidos de la evaluación cognoscitiva de aprendizaje y memoria espacial en conjunto con lo obtenido en relación al hipocampo y la corteza cerebral. Se puede explicar entonces que, ya que el hipocampo en su composición estructural no se vio afectado negativamente por la RCIU-D, como consecuente, tampoco se ve afectada la adquisición del aprendizaje espacial, debido a que el hipocampo se reconoce por ser la estructura destinada a llevar a cabo esta función. Podemos sugerir una explicación de mayor índole funcional como la que es descrita en lo encontrado dentro de la investigación realizada por

Tonkiss en 1990, donde menciona que un punto importante a considerar tras no encontrarse diferencias significativas al comparar procesos de aprendizaje de crías control vs crías desnutridas prenatalmente es que, los animales desnutridos sufrieron su desnutrición durante la vida fetal, lo que permitió que durante los primeros períodos postnatal y en el postdestete existiera una considerable reorganización y adaptación neuronal compensatoria. Por otro lado, es probable que las diferencias encontradas en la memoria, se deban a la demora empleada (72h) para evaluarla y que ésta no haya sido lo suficientemente amplia como para plantear grandes demandas a la memoria a largo plazo, o por el contrario, que el lapso de tiempo posterior a la adquisición de aprendizaje (consolidación de la memoria) dejara de ser un proceso dependiente del hipocampo y pasara a ser un trabajo hecho por la corteza cerebral, estructura donde sí se ve un efecto negativo de la RCIU-D. También pudiera ser que el hipocampo presentara repercusiones sobre su neurofisiología y eso causara los efectos negativos en la memoria. Por ejemplo, Castro y Rudy, 1989 encontraron en su estudio que las crías que fueron sometidas a desnutrición prenatal eran incapaces de realizar una tarea de navegación espacial previamente aprendida. Así mismo, otra de las posibles explicaciones pudiera ser que el efecto encontrado sobre la memoria a largo plazo pueda deberse a que durante la etapa de desarrollo estudiada el cerebro se encuentra madurando diversos circuitos cerebrales.

Ahora bien, tras correlacionar los pesos de estas dos estructuras sabemos que sí existe una asociación entre ellos aunque ésta es muy baja. Estos resultados se respaldarían con el efecto encontrado sobre los índices de proporción en las variaciones de las dimensiones de peso, donde podemos observar que es el grupo RCIU-D quien presenta un menor índice de proporción del peso de la corteza cerebral en relación al peso del hipocampo (gráfica 21), lo cual también se puede apreciar en la gráfica 20; la cual nos muestra, cómo el grupo RCIU-D tuvo variaciones menores en los valores de la dimensión del peso de la corteza cerebral en comparación a los valores del peso registrado para el hipocampo. En otras palabras, el grupo RCIU-D registró un peso de la corteza cerebral desproporcionado (no a la par) del peso hipocampal; es decir, que a pesar de

que se tenían pesos corticales altos, los pesos del hipocampo eran más altos cuando se relacionaban. En cuanto al grupo control podemos ver que, al tener pesos corticales altos también se tenía en la misma proporción pesos hipocampales altos. La obtención de estos datos pudieran explicarse por lo menos de tres formas. La primera se centraría en que la diferencia encontrada en el índice de pesos en el grupo RCIU-D se deba al efecto derivado del consumo restringido severo de nutrientes durante la gestación, lo cual ocasionaría que el encéfalo no presentara un desarrollo adecuado y éste repercutiera de forma importante en su morfología, tamaño y peso (Rotta et al., 2013), ya que, como bien se ha señalado, la nutrición es uno de los principales factores que provee el desarrollo adecuado del sistema nervioso (Morgane et al., 1993). Por otro lado, pudiéramos encontrar una explicación sobre estas diferencias, respaldadas a lo que sugiere la teoría de alometría centrada en el crecimiento diferenciado, la cual indica que las dimensiones de los organismos no crecen todas con la misma intensidad y ritmo entre ellas (Montgomery et al., 2016) debido a que el crecimiento se centra sólo en aquellas partes de mayor importancia fisiológica (funcionalidad) ya que son, las que estarán mejor desarrolladas que aquellos que tienen menor importancia a lo largo del crecimiento (Condori et al., 2018; Sansalone et al., 2020; Smaers et al., 2019). En este sentido y de acuerdo al desarrollo cerebral de la rata, es el hipocampo quien se desarrolla antes (PND14-PND17) (Winick et al., 1969) que la corteza cerebral (desarrollo lento hasta el PND21), además de que ya sabemos tras los análisis aislados, que el hipocampo no presenta efectos adversos en su dimensión de crecimiento (peso) ni en su funcionalidad (aprendizaje espacial), por lo cual sería congruente con base a lo descrito, suponer que el cerebro le destina una mejor aportación nutricional para el desarrollo del hipocampo que al desarrollo de la corteza cerebral ya que como bien lo hemos señalado, esta es una estructura altamente susceptible a los cambios del desarrollo y la RCIU-D. Y la tercera explicación tiene parámetros que se asocian con lo descrito anteriormente. Tenemos que tener en cuenta que la formación y desarrollo del sistema nervioso central ocurre por fases que siguen una secuencia asincrónica la cual varía entre las regiones que conforman al cerebro, Rodier , 1980.

Dentro de las recomendaciones que se sugieren realizar en investigaciones futuras están el uso de pruebas más sensibles y focalizadas para determinar si en todas las cortezas (prefrontal, occipital, parietal y temporal) hay un menor peso cortical o si hay alguna que esté mayormente comprometida. También se recomienda hacer manipulaciones neurofisiológicas más finas en ambas estructuras (hipocampo y corteza cerebral) como la ramificación dendrítica, densidad de espinas dendríticas, la conectividad neuronal, plasticidad cerebral, potenciación a largo plazo y conteo de neuronas. Adicionalmente, sería interesante sugerir hacer comparaciones de la variación de las dimensiones de peso de estas dos estructuras en relación a las variaciones del peso cerebral y en otras de sus dimensiones como el tamaño y el volumen; para así tener una mejor caracterización sobre los efectos de la RCIU-D en SNC durante la adolescencia. Además de utilizar, por supuesto muestras más grandes. Por otra parte, dentro de las limitaciones que presentó la elaboración de esta tesis, se encuentra la conformación del número de sujetos para los grupos, ya que nos enfrentamos a situaciones que no podían manipularse a pesar del control experimental como lo fue: 1) la obtención de las crías macho, ya que las camadas solían tener un número mayor de crías hembra, 2) por el ajuste en el tamaño de la camada a un máximo de 8 crías por madre al momento del nacimiento, 3) muerte experimental derivada de conductas biológicas propias de las madres que implicaban que ellas mismas se comieran a sus crías y 4) por el número de ratas hembras (madres) otorgadas por el bioterio de la Facultad de Psicología, UNAM para realizar esta investigación.

La elaboración de esta investigación aporta datos relevantes al estudio de una patología de incidencia común (10%) en los embarazos, que ha sido muy poco estudiada en una de las etapas críticas del desarrollo; la adolescencia. Con base a los resultados obtenidos podemos generar una aportación amplia que permita perfilar mejor los efectos que la RCIU derivada de una desnutrición severa prenatal ocasiona en aspectos tales como: su influencia sobre las tasas de mortalidad y natalidad postnatal; sobre mediciones comúnmente empleadas para evaluar el desarrollo corporal en los humanos recién nacidos (peso, talla, medición biparietal y longitudinal craneal). En aspectos cognoscitivos de

aprendizaje y memoria espacial evaluados con un instrumento diferente (laberinto complejo) al que diversos estudios suelen emplear y a la motricidad fina (*sunflower seed test*). Con lo que respecta a la información recabada sobre los efectos que ocasiona sobre el SNC, este estudio evaluó dimensiones morfométricas encefálicas (longitud, diámetro vertical y transversal, volumen cerebral, peso cortical e hipocampal e índices de proporción sobre las variaciones de la dimensión del peso cortical en relación al peso hipocampal) que muestran la consecuencia de la RCIU-D sobre características anatómicas estructurales, resaltando a la corteza cerebral por ser quién presenta mayores repercusiones. Los resultados encontrados en esta tesis pueden ser empleados para generar un referente que de forma translacional pueda contribuir a construir perfiles clínicos para la planeación e implementación de estrategias de intervención para la población en riesgo.

9. CONCLUSIONES

- La RCIU-D no modificó la tasa de natalidad y de mortalidad perinatal en las crías.
- La RCIU-D presentó un efecto negativo sobre el peso y la talla corporal en las ratas macho desde el nacimiento hasta la adolescencia.
- La RCIU-D afectó negativamente la longitud y diámetro craneal durante el desarrollo de las ratas macho hasta la adolescencia.
- La RCIU-D no tuvo un efecto sobre la adquisición de una tarea de aprendizaje espacial en ratas macho adolescentes.
- La RCIU-D produjo deficiencias significativas en la memoria espacial de largo plazo en ratas macho adolescentes.
- La RCIU-D produjo deficiencias significativas en la motricidad fina en ratas macho adolescentes.
- La RCIU-D tuvo un efecto negativo sobre las mediciones del diámetro lateral y vertical cerebral pero no presentó ningún efecto en el volumen ni la longitud cerebral en ratas macho adolescentes.
- La RCIU-D produjo un efecto significativo sobre el peso cortical cerebral en ratas macho adolescentes.
- La RCIU-D no afectó de forma significativa el peso hipocampal en ratas macho adolescentes.
- La RCIU-D presentó un efecto negativo en el índice de la proporción de la dimensión del peso de la corteza cerebral en relación al peso del hipocampo en ratas macho adolescentes.

10. REFERENCIAS

- Albarrán S, Acosta J, Guzmán Q, Hernández R, Mercado R. Implementación de un modelo de restricción proteico-calórico en ratas para el estudio del síndrome metabólico. *Biológicas*. (2008) 10:79-86.
- Aldrete V, Shnaas L, Poblano A, Carillo P, Olivas E. Effect of late-onset fetal growth restriction on organization of behavioral state in infants. *Pediatric International*. (2015) 89:46-50.
- Alippi R, Meta M, Olivera M, Bozzini C, Schneider P, Meta I, Bozzini C. Effect of protein-energy malnutrition in early life on the dimensions and bone quality of the adult rat mandible. *Arch Oral Biol*. (2002) 47(1):47-53.
- Altman, J., Das, G.D. and Sudarshan, K., The influence of nutrition on neural and behavioral development, I. Critical review of some data on the growth of the body and brain following dietary deprivation during gestation and lactation, *Dev. Psychobiol*. (1970) 281-301.
- Amyx Melissa M, Paul S Albert, Alaina M Bever, Stefanie N Hinkle, John Owen, William A Grobman, Roger B Newman, Edward K Chien, Robert E Gore-Langton, Germaine M Buck Louis , Katherine L Grantz. Intrauterine growth discordance across gestation and birthweight discordance in dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* (2020) 222(2):174.
- Antonow-Schlorke, I., Schwab, M., Cox, L. A., Li, C., Stuchlik, K., Witte, O. W. Vulnerability of the fetal primate brain to moderate reduction in maternal global nutrient availability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. (2011) 108: 3011-3016.
- Arango F, Grajales J. Restricción del crecimiento intrauterino. *Precop Soc. Col. Pedia*. (2010) 9(3):1-14.
- Aravidou E, Tsangaris G, Samara A, Dontas I, Botsis D, Aravidis C, Chrousos GP, Malamitsi-Puchner A. Aberrant expression of collapsin response mediator proteins-1, -2 and -5 in the brain of intrauterine growth restricted rats. *Int J Dev Neurosci*. (2013) 31(1):53-60.

- Atul Singhal. Long-Term Adverse Effects of Early Growth Acceleration or Catch-Up Growth. *Ann Nutr Metab.* (2017) 70(3):236-240.
- Bacardí M, Morán J, Marín S, Cruz J. Effect of pre and postnatal undernutrition on components of metabolic syndrome later in life; systematic review. *Aula médica.* (2014) 29(5):997-1003.
- Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición fetal: retraso de crecimiento intrauterino. *Nutrición en la infancia y adolescencia.* (2001)1-481.
- Barbeito-Andés J, Gleiser PM, Bernal V, Hallgrimsson B, Gonzalez PN. Brain structural networks in mouse exposed to chronic maternal undernutrition. *Neuroscience.* (2018) 380:14-26.
- Batalle D, Eixarch E, Figueras F, Muñoz-Moreno E, Bargallo N, Illa M, Acosta-Rojas R, Armat-Roldan I, Gratacos E. Altered small-world topology of structural brain networks in infants with intrauterine growth restriction and its association with later neurodevelopmental outcome. *Neuroimage.* (2012) 60(2):1352-1366.
- Barnes D y J Altman. Effects of two levels of gestational-lactational undernutrition on the postweaning growth of the rat cerebellum. *Exp. Neurol.* (1973) 38: 420-428.
- Bass N, M Netsky y E Young. Effects on neonatal malnutrition on developing cerebrum. *Archs. Neurol. Psychiat.* (1970) 23: 289-302.
- Bedi, K.S., Lasting neuroanatomical changes following undernutrition during early life. *In J.* (1987) 1-49.
- Benavides-Serralde A, Hernández-Andrade E, Fernández-Delgado J, Plasencia W, Scheier M, Crispi F, Figueras F, Nicolaides KH, Gratacós E. Three-dimensional sonographic calculation of the volume of intracranial structures in growth-restricted and appropriate-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* (2009) 33(5):530-7.
- Bettis T, Jacobs L. Sex-specific strategies in spatial orientation in C57BL/6J mice. *Behav Processes.* (2009) 82(3):249-55.
- Black M. Impact of Nutrition on Growth, Brain, and Cognition. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* (2018) 89:185-195.

- Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, Ezzati M, Grantham-McGregor S, Katz J, Martorell R, Uauy R. Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. (2013) 382(9890):427-451.
- Blatt GJ, Chen JC, Rosene DL, Volicer L, Galler JR. Prenatal protein malnutrition effects on the serotonergic system in the hippocampal formation: An immunocytochemical, ligand binding, and neurochemical study. *Brain Res Bull*. (2014) 34:507-18.
- Bjorklund, David F. *Children's thinking: Developmental function and individual differences*. Thomson Brooks/Cole Publishing Co. (1995).
- Bronzino, J.D., Austin, La., France, R.J., Morgane, P.J., Galler, J.R. Diet-induced alterations in the ontogeny of long-term potentiation. *Hippocampus*. (1996) 6:109–117.
- Caballero R, Navarro C, Inmaculada C, Arenas M. ex differences in OF1 mice's learning of the Hebb-Williams Maze. *Escritos de Psicología*. (2017) 1138-263.
- Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up growth in full-term small for gestational age infants: a systematic review. *Adv Nutr*. (2019) 10(1):104-111.
- Camprubí CM, Balada CR, Ortega CJA, Ortega de la Torre ML, Duran F-FC, Girabent-Farrés M, Figueras-Aloy J, Krauel X, Alcántara S. Learning and memory disabilities in IUGR babies: Functional and molecular analysis in a rat model. *Brain Behav*. (2017) 7(3):00631.
- Carrascosa A, Ballabriga A. Crecimiento intrauterino. En Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F, editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. (2000) 131-153.
- Cárdenas-López C, Haua-Navarro K, Suverza-Fernández A, Perichart-Perera O. Mediciones antropométricas en el neonato. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. (2005) 62(3):214-224.

- Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol.* (2000) 54(1-3):241-57.
- Castro-Chavira S, Aguilar-Vázquez A, Martínez-Chávez Y, Palma L, Padilla-Gómez E, Diaz-Cintra S. Effects of chronic malnourishment and aging on the ultrastructure of pyramidal cells of the dorsal hippocampus. *Nutr Neurosci.* (2016) 19(8):329-336.
- Castro, C.A. and Rudy, J.R., Early-life malnutrition impairs the performance of both young and adult rats on visual discrimination learning tasks, *Dev. Psychobiol.* (1989) 15-28.
- Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry.* (2003) 160(6):1041-52.
- Chang, S.M., Walker, S.P., Grantham-McGregor, S., Powell, C.A. Early childhood stunting and later behaviour and school achievement. *J. Child Psychol. Psychiatry.* (2002) 43:775–783.
- Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul.* (2000) 34(1):33-36.
- Cheng Diana, Eleanor B Schwarz, Erika Douglas, Isabelle Horon. Unintended pregnancy and associated maternal preconception, prenatal and postpartum behaviors. *Contraception* (2009) 79(3):194-8.
- Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-up growth" hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* (1999) 81(1):F71-3.
- Condori G., Ayala C., Renieri C., Rodríguez T., Martínez Z. Crecimiento alométrico en camélidos sudamericanos. *Revista de Investigación e Innovación Agropecuaria y de Recursos Naturales.* (2018) 2409-1618.
- Cordero ME, Valenzuela CY, Rodriguez A, Aboitiz F. Dendritic morphology and orientation of pyramidal cells of the neocortex in two groups of early

postnatal undernourished-rehabilitated rats. *Brain Res Dev Brain Res.* (2003) 142:37–45.

Datta S, E H Patterson, M Vincitore, J Tonkiss, P J Morgane, J R Galler. Prenatal protein malnourished rats show changes in sleep/wake behavior as adults. *J Sleep Res.* (2000) 9(1):71-9

De Bie HM, de Ruiter MB, Ouwendijk M, Oostrom KJ, Wilke M, Boersma M, Veltman DJ, Delemarre-van de Waal HA. Using fMRI to investigate memory in young children born small for gestational age. *PLoS One.* (2015) 10(7): 129-721.

De Brito Alves JL, Nogueira VO, Cavalcanti Neto MP, Leopoldino AM, Curti C, Colombari DS, Colombari E, Wanderley AG, Leandro CG, Zoccal DB, Costa-Silva JH. Maternal protein restriction increases respiratory and sympathetic activities and sensitizes peripheral chemoreflex in male rat offspring. *J Nutr.* (2015) 145(5):907-914.

D Kabiri, R Romero, D W Gudicha 1 2, E Hernandez-Andrade, P Pacora, N Benshalom-Tirosh, D Tirosh , L Yeo, O Erez, S S Hassan, A L Tarca. Prediction of adverse perinatal outcome by fetal biometry: comparison of customized and population-based standards. *Ultrasound Obstet Gynecol.* (2020) 55(2):177-188.

De Souza AP, Pedroso AP, Watanabe RL, Dornellas AP, Boldarine VT, Laure HJ, do Nascimento CM, Oyama LM, Rosa JC, Ribeiro EB. Gender-specific effects of intrauterine growth restriction on the adipose tissue of adult rats: a proteomic approach. *Proteome Sci.* (2015) 13(32):1-15.

Dobbing, J. Sands, Vulnerability of developing brain. IX. The effect of nutritional growth retardation on the timing of the brain growth-spurt, *Biol. Neonate.* (1971) 19(4):363–378.

Duarte P, Yagi S, Chow C, Galea L. Hippocampal learning, memory, and neurogenesis: Effects of sex and estrogens across the lifespan in adults. *Horm Behav.* (2015)74:37-52.

Durán F-FC, Carrasco CC., Villalmazo FN, Cebria RJ. Fernández LJR, Jiménez -CJC, Camprubi CM. Influence of catch up growth on spatial learning and

memory in a mouse model of intrauterine growth restriction. *PLoS ONE*. (2017) 12(5):177-468.

Eichenbaum, Howard. *Memory, amnesia, and the hippocampal system*. MIT press. (1993).

Eiland L, Romeo RD. Stress and the developing adolescent brain. *Neuroscience* (2013) 249:162-71.

Encuesta Nacional de Niños, Niñas y Mujeres 2015. Encuesta de Indicadores Múltiples por conglomerados. Informe Final. Ciudad de México, México: Instituto Nacional de Salud Pública y UNICEF México (2015).

Engelbregt MJ, van Weissenbruch MM, Lips P, van Lingen A, Roos JC, Delemarre-van de Waal HA. (2004) Body composition and bone measurements in intra-uterine growth retarded and early postnatally undernourished male and female rats at the age of 6 months: comparison with puberty. *Bone*. 34(1):180-186.

Foulkes L, Sarah-Jayne B. Studying individual differences in human adolescent brain development. *Nature neuroscience*. (2018) 21: 315-323.

Froemke Robert C, Merzenich Michael M, Schreiner Christoph E. A synaptic memory trace for cortical receptive field plasticity. *Nature*. (2007) 450(7168):425-9.

Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. (2010) 110(S1):99-107.

Gathercole SE. The development of memory. *J Child Psychol Psychiatry*. (1998) 39:3-27.

Garipey Aileen, Lisbet S Lundsberg, Nicole Vilaro, Nancy Stanwood, Kimberly Yonkers, Eleanor B Schwarz. Pregnancy context and women's health-related quality of life. *Contraception*. (2017) 95(5):491-499.

Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski AF, Harel S. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *Pediatrics*. (2006) 118(1):91-100.

- Geva R, Eshel R, Leitner Y, Fattal-Valevski A, Harel S. Memory functions of children born with asymmetric intrauterine growth restriction. *Brain Res.* (2006) 1117(1):186-194.
- Geva, R. Eshel, Y. Leitner Y. Fattal-Valevski A, Harel S. Verbal short-term memory span in children: long-term modality dependent effects of intrauterine growth restriction. *J Child Psychol Psychiatry.* (2008) 49(12):1321-1330.
- Ghidini A. Idiopathic fetal growth restriction: a pathophysiologic approach. *Obstet. Gynecol. Surv.* (1996) 51(6):376-382.
- Gilchrist C, Cumberland A, Walker D, Tolcos M. Intrauterine growth restriction and development of the hippocampus: implications for learning and memory in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health.* (2018):755-764.
- Gilbert M, MacPhail R, Baldwin J, Moser V, Chernoff N. Moderate developmental undernutrition: impact on growth and cognitive function in youth and old age. *Neurotoxicology and teratology.* (2010) 32(3):362-372.
- Gluckam, Peter D.; HANSON, Mark A. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Seminars in fetal and neonatal medicine.* WB Saunders. (2004) 9 (5):419-425.
- Gomez C, Santiago-Mejia J, Ventura-Martinez R, Rodriguez R. The sunflower seed test: a simple procedure to evaluate forelimb motor dysfunction after brain ischemia. *Drug Development Research.* (2006) 67(9):752-756.
- Gopinath G, V Bijlani y M Deo .Undernutrition and the developing cerebellar cortex in the rats. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* (1976) 35: 125-135.
- Gressens P, Muaku S, Besse L, Nsegbe E, Gallego J, Delpech B, Gaultier C, Evrard P, Ketelslegers JM, Maiter D. Maternal protein restriction early in rat pregnancy alters brain development in the progeny. *Brain Res Dev Brain Res.* (1997) 103(1):21-35.
- Hasegawa Y, Aoki S, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Association of biparietal diameter growth rate with neurodevelopment in infants with fetal growth restriction. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* (2015) 54(4):371-375.

- Hawley W, Grissom E, Barratt H, Conrad T, Dohanich G. The effects of biological sex and gonadal hormones on learning strategy in adult rats. *Physiol Behav.* (2012) 105(4):1014-20.
- He B, Xu D, Zhang Ch, Zhang L, Wang H. Prenatal food restriction induces neurobehavioral abnormalities in adult female offspring rats and alters intrauterine programming. *Toxicol Res Camb.* (2018) 7(2):293-306.
- Hernández A, Burgos H, Mondaca M, et al. Effect of prenatal protein malnutrition on long-term potentiation and BDNF protein expression in the rat entorhinal cortex after neocortical and hippocampal tetanization. *Neural Plast.* (2008) 64(6919):1-10.
- Hsu P-C, Guo YL. Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicology.* (2002) 180:33–44.
- Hu, F. Serrano, T.D. Oury, E. Klann, Aging-dependent alterations in synaptic plasticity and memory in mice that overexpress extracellular superoxide dismutase, *J. Neurosci.* (2016) 26:3933–3941.
- Huang P, Gou WL, Jiang ML, Zhang R, Sun YP. Impact of fetal growth restriction on spatial learning and memory abilities of the offspring of rats. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* (2008) 39(4):627-630.
- Hübener Mark , Bonhoeffer Tobias. Neuronal plasticity: beyond the critical period. *Cell.* (2014) 3(4):727-37.
- Hulme C, Thomson N, Muir C, Lawrence A. Speech rate and the development of short-term memory span. *J Exp Child Psychol.* (1984) 38:241-53.
- Hunter DS, Hazel SJ, Kind KL, Owens JA, Pitcher JB, Gatford KL. Programming the brain: Common outcomes and gaps in knowledge from animal studies of IUGR. *Physiol Behav.* (2016) 16(4):233-248.
- Ikeda N, Hiromichi Shoji, Hiroki Suganuma, Natsuki Ohkawa, Masato Kantake, Yayoi Murano, Koji Sakuraya, Toshiaki Shimizu. Effect of insulin-like growth factor-I during the early postnatal period in intrauterine growth-restricted rats. *Pediatr Int.* (2016) 58(5):353-8.
- Inozemtseva O, Caberos Nanoushka. El Papel de las Hormonas en la Maduración del Sistema Nervioso Central y en el Desarrollo Cognitivo y

Conductual. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. (2011) 173-191.

Jaiswal AK, Upadhyay SN, Satyan KS, Bhattacharya SK. Behavioural effects of prenatal and postnatal undernutrition in rats. *Indian J Exp Biol*. (1996) 34:1216-9.

Juncao Chen, Pingyang Chen, Huaxue Qi, Danhong Huang. Puerarin affects bone biomarkers in the serum of rats with intrauterine growth restriction. *J Tradit Chin Med*. (2016) 36(2):211-6.

Juraska J, Jari Willing. Pubertal onset as a critical transition for neural development and cognition. *Brain Res*. (2017) 1654:87-94.

Kalpashri Kesavan y Sherin U Devaskar. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am* (2019) 66(2):403-423.

Kang S, Wu MM, Galvez R, Gulley JM. Timing of amphetamine exposure in relation to puberty onset determines its effects on anhedonia, exploratory behavior, and dopamine D1 receptor expression in young adulthood. *Neuroscience*. (2016) 339:72-84.

Keays D. Neuronal migration: unraveling the molecular pathway with humans, mice, and a fungus. *Mamm Genome*. (2007):425-30.

Keeley R, Bye C, Trow J, McDonald R. Strain and sex differences in brain and behaviour of adult rats: Learning and memory, anxiety and volumetric estimates. *Behav Brain Res*. (2015) 288:118-31.

Kim H, Magrané J. Isolation and culture of neurons and astrocytes from the mouse brain cortex. *Neurodegeneration: Methods and Protocols*. (2011) 793:63-75.

Kimura, D. *Sexo y capacidades mentales*. Barcelona (2004).

Kloc M, Velasquez F, Niedecker J, Barry J, Holmes G. Disruption of hippocampal rhythms via optogenetic stimulation during the critical period for memory development impairs spatial cognition. *Brain Stimul* (2020)13(6):1535-1547.

- Konycheva G, Dziadek MA, Ferguson LR, Krägeloh CU, Coolen MW, Davison M, Breier BH. Dietary methyl donor deficiency during pregnancy in rats shapes learning and anxiety in offspring. *Nutr Res.* (2011) 31(10):790-804.
- Köppen R, Winter S, Loda E, Apger B, Grimelli D, Hamilton D, Wallace D. Analysis of movement kinematics on analogous spatial learning tasks demonstrates conservation of direction and distance estimation across humans (*Homo sapiens*) and rats (*Rattus norvegicus*). *J Comp Psychol.* (2013) 127(2):179-93.
- Koppensteiner Peter, Galvin Christopher, Ninan Ipe. Lack of experience-dependent intrinsic plasticity in the adolescent infralimbic medial prefrontal cortex. *Synapse.* (2019) 73(6):22090.
- Korenbrod CC, Huhtaniemi IT, Weiner RI. Prepubertal separation as an external sign of pubertal development in the male rat. *Biol Reprod.* (1997) 17:298-303.
- Kuhlman Sandra J, Olivas Nicholas D, Tring Elaine. A disinhibitory microcircuit initiates critical-period plasticity in the visual cortex. *Nature.* (2013) 501(7468):543-6.
- Lahtinen Hannele, J Palva Matias, Sumanen Satu, Voipio Juha, Kai Kaila, Tomi Taira. Postnatal development of rat hippocampal gamma rhythm in vivo. *J Neurophysiol.* (2002) 88(3):1469-74.
- Larramendi L. Analysis of the synaptogenesis in the cerebellum of the mouse. En: *Neurobiology of cerebellar evolution and development.* (1969) 803-843.
- Leblanc M, Bland H. Developmental aspects of hippocampal electrical activity and motor behavior in the rat. *Exp Neurol* (1997) 66(2):220-37.
- Léonhardt M, Lesage J, Dufourny L, Dickès-Coopman A, Montel V, Dupouy JP. Perinatal maternal food restriction induces alterations in hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity and in plasma corticosterone-binding globulin capacity of weaning rat pups. *Neuroendocrinology.* (2002) 75:45–54.
- Lisman J, Buzsáki G, Eichenbaum H, Nadel L, Ranganath C, Redish AD. Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nat Neurosci.* (2017) 2620(11):1434-1447.

- Lister, J.P., Blatt, G.J., DeBassio, W.A., Kemper, T.L., Tonkiss, J., Galler, J.R., Rosene, D.L. Effect of prenatal protein malnutrition on numbers of neurons in the principal cell layers of the adult rat hippocampal formation. *Hippocampus*. (2005) 15:393–403.
- Liu J, Liu L, Chen H. Antenatal taurine supplementation for improving brain ultrastructure in fetal rats with intrauterine growth restriction. *Neuroscience*. (2011) 181:265-270.
- Lodygensky GA, Seghier ML, Warfield SK, Tolsa CB, Sizonenko S, Lazeyras F, Hüppi PS. Intrauterine growth restriction affects the preterm infant's hippocampus. *Pediatr Res*. (2008) 63(4):438-443.
- Lucy Foulkes, Sarah-Jayne Blakemore. Studying Individual Differences in Human Adolescent Brain Development. *Nat Neurosci*. (2018) 21(3):315-323.
- Lukaszewski MA, Mayeur S, Fajardy I, et al. Maternal prenatal undernutrition programs adipose tissue gene expression in adult male rat offspring under high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. (2011) 301:E548–59.
- Luna B, Thulborn KR, Munoz DP, Merriam EP, Garver KE, Minshew NJ, et al. Maturation of widely distributed brain function subserves cognitive development. *Neuroimage*. (2011) 13:786-93.
- M Hueston, J F Cryan, Y M Nolan. Stress and Adolescent Hippocampal Neurogenesis: Diet and Exercise as Cognitive Modulators. *Transl Psychiatry*. (2017) 47(4):1081
- Makarios Eleftheriades, Homeira Vafaei, Ismene Dontas, George Vaggos, Katerina Marinou, Panagiota Pervanidou, Neil J Sebire, George P Chrousos, Kypros H Nicolaidis. Assessment of body composition in Wistar rat offspring by DXA in relation to prenatal and postnatal nutritional manipulation. *Pediatr Res*. (2016) 80(2):319-25.
- MacDonald M, Seshia M. *Avery neonatología. Diagnóstico y tratamiento del recién nacido*. Wolters Kluwer. (2017).
- Malhotra A, Yahya Z, Sasi A, Jenkin G, Ditchfield M, Polglase GR, Miller SL. Does fetal growth restriction lead to increased brain injury as detected by neonatal

cranial ultrasound in premature infants. *J Paediatr Child Health*. (2015) 51(11):1103-1108.

Maliszewski-Hall A, Alexander M, Track I, Öz G, Rao R. Differential effects of intrauterine growth restriction on the regional neurochemical profile of the developing rat brain. *Neurochem Res*. (2017) 42(1):133-140.

Matute, Rosselli, M., Ardila, A., Ostrosky-Solís, F. "Evaluación neuropsicológica infantil." México: Manual Moderno (2007).

McAnulty G, Duffy F, Kosta S, Weisenfeld N, Warfield S, Butler S, et al. School-age effects of the newborn individualized developmental care and assessment program for preterm infants with intrauterine growth restriction: preliminary findings. *BMC Pediatrics*. (2013) 13(25):1-20.

McIntire, D.D., Bloom, S.L., Casey, B.M., Leveno, K.J. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N. Engl. J. Med*. (1999) 340: 1234–1238.

McCormick CM, Mathews IZ. HPA function in adolescence: role of sex hormones in its regulation and the enduring consequences of exposure to stressors. *Pharmacol Biochem Behav*. (2007) 86(2):220-233.

Medina-Aguirre I, Gutiérrez-Ospina G, Hernández-Rodríguez J, Boyzo A, Manjarrez-Gutiérrez G. Development of 5-HT(1B), SERT and thalamo-cortical afferents in early nutritionally restricted rats: an emerging explanation for delayed barrel formation. *Int J Dev Neurosci*. (2008) 26(2):225-231.

Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol*. (2016) 594(4):807-823.

Mokler, O.I. Torres, J.R. Galler, P.J. Morgane, Stress-induced changes in extracellular dopamine and serotonin in the medial prefrontal cortex and dorsal hippocampus of prenatally malnourished rats, *Brain Res*. (2007) 1148:226–233.

Montgomery S, Mundy N, Barton N. Brain evolution and development: adaptation, allometry and constraint. *Proc Biol Sci*. (2016) 14:28.

- Morgane PJ, Austin-LaFrance R, Bronzino J, Tonkiss J, Díaz-Cintra S, Cintra L, Kemper T, Galler JR . Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav Rev.* (1993) 17(1):91-128.
- Morgane, D.J. Mokler, J.R. Galler, Effects of prenatal protein malnutrition on hippocampal formation, *Neurosc. Biobehav. Rev.* (2002) 26:471–483.
- Morgane, P.J., Miller, M., Kemper, T., Stern, W., Forbes, W., Hall, R., Bronzino, J., Kissane, J., Hawrylewicz, E. and Resnick, O., Effects of protein malnutrition on the developing central nervous system in the rat. *Neurosci. Biobehav.* (1978) 137-230.
- Mtui, Estomih., Gregory Gruener., Peter Dockerty. *FitzGerald Neuroanatomía clínica y neurociencia.* Barcelona: Elsevier. (2016).
- Nandita Vijayakumar, Zdena Op de Macks, Elizabeth A Shirtcliff, Jennifer H Pfeifer. Puberty and the Human Brain: Insights Into Adolescent Development. *Neurosci Biobehav Rev.* (2018) 92:417-436.
- NOM-062-Z00-1999: NORMA Oficial Mexicana, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. *Diario Oficial de la Federación* 22 de agosto de 2001.
- Ohinshi T, Wang L, Ogawa B, Fujisawa K, Taniai E, Hayashi H, Kunitoshi M, Makoto S. No effect of sustained systemic growth retardation on the distribution of Reelin-expressing interneurons in the neuron-producing hippocampal dentate gyrus in rats. *Reprod Toxicol.* (2010) 4:591-9.
- O'keefe, John, and Lynn Nadel. *The hippocampus as a cognitive map.* Oxford: Clarendon Press. (1978).
- Pando R, Gat-Yablonski G, Phillip M. Nutrition and Catch-up growth. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* (2010) 51(3):129-130.
- Peleg D, Kennedy CM, Hunter SK. Intrauterine growth restriction: identification and management. *American Family Physician.* (1998) 58(2):453-460.
- Peper, J.S., Hulshoff Pol, H.E., Crone, E.A., Van Honk, J. Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls: a mini-review of neuroimaging studies. *Neuroscience.* (2011) 2:14.

- Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia*. (1994) 37(2):150-154.
- Portellano J. *Neuropsicología Infantil. Síntesis*. (2006).
- Postma A, Jager G, Kessels R, Koppeschaar H, Honk J. Sex differences for selective forms of spatial memory. *Brain Cogn*. (2004) 54(1):24-34.
- Prieto R, Matamala F, Rojas M. Características morfológicas y morfométricas de la placenta de término, en recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG). *Int. J. Morphol*. (2008) 26(3):615-621.
- Pryor J. The identification and long term effects of fetal growth restriction. *Br J Obstet Gynaecol*. (1997) 104:1116-1122.
- Purpura D, Shofer R, Housepian E, Noback C. Comparative ontogénesis of structure-function relations in cerebral and cerebellar cortex. *Prog. Brain*. (1964) 14: 99-115.
- Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia AS, McNamara J, et al. *Neuroscience*. Sinauer Associates Inc. (2004).
- Quibel, B Deloison, F Chammings, G E Chalouhi, N Siauve, M Alison, B Bessières, J L Gennisson, O Clément, L J Salomon. Placental elastography in a murine intrauterine growth restriction model. *Prenat Diagn*. (2015) 35(11):1106-11.
- Reece EA, Hobbins JC, Eds. *Clinical Obstetrics: The fetus and mother*. Third Edition. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd. (2007).
- Reid Mary V, Kaitlin A Murray, Eric D Marsh, Jeffrey A Golden, Rebecca A Simmons, Judith B Grinspan. Delayed myelination in an intrauterine growth retardation model is mediated by oxidative stress upregulating bone morphogenetic protein 4. *J Neuropathol Exp Neurol*. (2012) 71(7):640-53.
- Ranade A, Rosea M, RAO J, Gallego P, Gressens S. Different types of nutritional deficiencies affect different domains of spatial memory function checked in a radial arm maze. *Neuroscience*. (2008) 152(4):859-66.
- Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*. (2002) 99(3):490-496.

- Reyes-Castro L, Padilla-Gómez E, Parga-Martínez NJ, Castro-Rodríguez DC, Quirarte G, Díaz-Cintra S, Nathanielsz PW, Zambrano E. Hippocampal mechanisms in impaired spatial learning and memory in male offspring of rats fed a low-protein isocaloric diet in pregnancy and/or lactation. *Hippocampus*. (2018) 28(1):18-30.
- Rodán G, Díaz S. Prenatal protein malnutrition decreases hippocampal CA3 asymmetric synaptic contacts in adult rats. *Brain Res*. (2002) 933:164–73.
- Rodier PM. Chronology of neuron development: animal studies and their clinical implications. *Chronology of neuron development: animal studies and their clinical implications*. (1980) (4):525-45
- Rodríguez C, Torres A, Mackintosh N, Chamizo V. Sex differences in the strategies used by rats to solve a navigation task. *J Exp Psychol Anim Behav Process* (2010) 6(3):395-401
- Rodríguez M. Valor del doppler del istmo aórtico para predecir el estado hemodinámico fetal en gestaciones únicas y gemelares. Tesis para obtener el grado de doctor. Universidad Complutense de Madrid. (2013).
- Rosenzweig E, Barnes C. Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. *Prog Neurobiol*. (2003)3:143-79.
- Rosenzweig M, Leiman, A. *Psicología fisiológica*. McGraw-Hill. (1992).
- Rotta, A.P. Schmidt, T.M. Souza, C.W. Nogueira, K.B. Souza, I. Izquierdo, M.L. Perry, D.O. Souza, Effects of undernutrition on glutamatergic parameters in rat brain, *Neurochem. Res*. (2013) 28:1181–1186.
- Ruff CA, Faulkner SD, Rumajogee P, Beldick S, Foltz W, Corrigan J, Basilious A, Jiang S, Thiyagalingam S, Yager JY, Fehlings MG. The extent of intrauterine growth restriction determines the severity of cerebral injury and neurobehavioural deficits in rodents. *PLoS One*. (2017) 12(9): 184-653.
- Salas M, Torrero C, Rubio L, Regalado M. Effects of perinatal undernutrition on the development of neurons in the rat insular cortex. *Nutr Neurosci*. (2012) 15:20–5.
- Sansalone G, Allen K, Ledogar J, Ledogar S, Mitchell D, Profico A, Castiglione S, Melchionna M, Serio C, Mondanaro A, Raia P, Wroe S. Variation in the

strength of allometry drives rates of evolution in primate brain shape. *Proc Biol Sci.* (2020) 287:1930.

Sapra Katherine J, K S Joseph, Sandro Galea, Lisa M Bates, Germaine M Buck Louis, Cande V Ananth. Signs and Symptoms of Early Pregnancy Loss. *Reprod Sci.* (2017) 24(4):502-513.

Saunavaara V, Kallankari H, Parkkola R, Haataja L, Olsén P, Hallman M, Kaukola T. Very preterm children with fetal growth restriction demonstrated altered white matter maturation at nine years of age. *Acta Paediatr.* (2017) 106(10):1600-1607.

Schneider., Wolfgang., Michael Pressley. Memory development between two and twenty. Psychology Press. (2013).

Shannon P O'Grady , Diana Caprau, Xing-Rao Ke, Yvonne Contreras, Shannon Haley, Florian Ermini, Anna Penn, Laurie Moyer-Mileur, Robert McKnight, Robert Lane. Intrauterine Growth Restriction Alters Hippocampal Expression and Chromatin Structure of Cyp19a1 Variants. *Syst Biol Reprod Med.* (2010) 56(4):292-302.

Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics.* (2016) 10:67-83.

Shore D, Stanford L, MacInnes W, Klein R, Brown R. Of mice and men: virtual Hebb-Williams mazes permit comparison of spatial learning across species. *Cogn Affect Behav Neurosci.* (2001) (1):83-9.

Silva HJ, Marinho SMO, Silva AET, Albuquerque CG, Moraes SRA, Manhães De Castro R. Protocol to avaluation of indicators of somatic development of Wistar rats. *Int. J. Morphol.* (2005) 23(3):227-230.

Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet.* (2004) 15;363(9421):1642-5.

Simões RV, Muñoz-Moreno E, Cruz-Lemini M, Eixarch E, Bargalló N, Sanz-Cortés M, Gratacós E. Brain metabolite alterations in infants born preterm with intrauterine growth restriction: association with structural changes and neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol.* (2017) 216(1): 621-6214.

- Smaers J, Mongle C, Kamran S, Dechmann D. Allometry, evolution and development of neocortex size in mammals. *Prog Brain Res.* (2019) 250:83-107.
- Soothill PW, Ajayi RA, Nicolaides KN. Fetal biochemistry in growth retardation. *Early Human Development.* (1992) 29(1-3):91-97.
- Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev.* (2000) (4):417-63.
- Spritzer M, Fox E, Larsen G, Batson C, Wagner B, Maher J. Testosterone influences spatial strategy preferences among adult male rats. *Horm Behav.* (2013) 63(5):800-12.
- Stiles J, Jernigan T. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev.* (2010) (4):327-48.
- Stover PJ, Garza C. Nutrition and developmental biology implications for public health. *Nutr Rev.* (2006) 64:60–71.
- Swanson AM, David AL. Animal models of fetal growth restriction: Considerations for translational medicine. *Placenta.* (2015) 36(6):623-630.
- Takemori K, Kimura T, Shirasaka N, Inoue T, Masuno K, Ito H. Food restriction improves glucose and lipid metabolism through Sirt1 expression: a study using a new rat model with obesity and severe hypertension. *Life Sci.* (2011) 88:1088–94.
- Tatu L, Vuillier F. Structure and vascularization of the human hippocampus. *Front Neurol Neurosci.* (2014) 34:18-25.
- Taylor, D.J., Howie, P.W. Fetal growth achievement and neurodevelopmental disability. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* (1989) 96: 789–794.
- Trzctnska M, Tonkiss J, Galler JR. Influence of prenatal protein malnutrition on behavioral reactivity to stress in adult rats. *Stress.* (1999) 3:71-83.
- Tsuboi M, Van der Bijl W, Kopperud B, Erritzøe J, Voje K, Kotrschal A, K, Shaun P, Iwaniuk A, Kolm N. Breakdown of brain-body allometry and the encephalization of birds and mammals. *Nat Ecol Evol.* (2018):1492-1500.

- Tonkiss J, Galler J, Shukitt-Hale B, Rocco F. Prenatal protein malnutrition impairs visual discrimination learning in adult rats. *Psychobiology*. (1991) 19:247-50.
- Tonkiss J, J Galler, P J Morgane, J D Bronzino, R J Austin-LaFrance. Prenatal protein malnutrition and postnatal brain function. *Ann N Y Acad Sci*. (1993) 678:215-27.
- Tomé López, Cruz Álvarez, Alfonso Zerquera, Selva Silva, Cruz García. Estudio somatométrico de crías de rata con crecimiento intrauterino retardado desde el nacimiento hasta el destete. *Rev Cubana Invest Biomédicas*. (2016) 1561:3011.
- Tulving, E., Donaldson, W., Bower, GH. *Organization of Memory*. Academic Press (1972).
- Valiente D, Alfonso C, Bernardo M, Molina J. Crecimiento y composición corporal de las crías de ratas sometidas a restricción alimentaria. *Revista de investigaciones biomédicas*. (1999) 18(2):104-110.
- Vallee M, Mayo W, Dellu F, Le Moal M, Simon H, Maccari S. Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion. *J Neurosci*. (1997) 17:2626-36.
- Vasseur F, Exposito-Alonso M, Ayala-Garay O, Wang G, Enquist B, Vile D, Violle C, Detlef W. Adaptive diversification of growth allometry in the plant *Arabidopsis thaliana*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. (2018) 115(13):3416-3421.
- Verma P, Chaudhary H. Understanding intrauterine growth restriction (IUGR): a review. *Journal of Biomedical Sciences*. (2015) 2(4):31-37.
- Vijayakumar N, Nicholas B Allen, George Youssef, Meg Dennison, Murat Yücel, Julian G Simmons, Sarah Whittle. Brain development during adolescence: A mixed-longitudinal investigation of cortical thickness, surface area, and volumen. *Hum Brain Mapp*. (2016) 37(6):2027-38.
- Villeda-Hernández J, Méndez Armenta M, Barroso-Moguel R, Trejo-Solis MC, Guevara J, Rios C, et al. Morphometric analysis of brain lesions in rat

fetuses prenatally exposed to low-level lead acetate: correlation with lipid peroxidation. *Histol Histopathol.* (2006) 21:609–17.

Vollmer B, Edmonds CJ. School age neurological and cognitive outcomes of fetal growth retardation or small for gestational age birth weight. *Front Endocrinol Lausanne.* (2019) 10:186.

Wang L, Xu RJ. The effects of perinatal protein malnutrition on spatial learning and memory behaviour and brain-derived neurotrophic factor concentration in the brain tissue in young rats. *Asia Pac J Clin Nutr.* (2007) 16(1):467-472.

Wilson JTL, Scott JH, Power KG. Developmental differences in the span of visual memory for pattern. *Br J Dev Psychol.* (1987) 5:249-55.

Winick M. Malnutrition and brain development. *J. Pediat.* (1969) 74: 667.

Winterhager E, Gellhaus A. Transplacental nutrient transport mechanisms of intrauterine growth restriction in rodent models and humans. *Frontiers in Physiology.* (2017) 8(951):1-13.

Wisbaum W. La desnutrición infantil: causas, consecuencias y estrategias para su prevención y tratamiento. España. UNICEF. (2011).

Xiaoyan Gao, Sergio Castro-Gomez, Jasper Grendel, Sabine Graf, Ute Süsens. Arc/Arg3.1 mediates a critical period for spatial learning and hippocampal networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2018) 115(49):12531-12536.

Xu XF, Xu SS, Fu LC, Hu QY, Lv Y, Du LZ. Epigenetic changes in peripheral leucocytes as biomarkers in intrauterine growth retardation rat. *Biomed Rep.* (2016) 5(5):548-552.

Yee J, Han G, Vega J, Lee W, Ross M, Desai M. Fatty acid de novo synthesis in adult intrauterine growth-restricted offspring, and adult male response to a high fat diet. *Lipids.* (2016) 51(12):1339-1351.

Zepeda J, Ochoa E, De la O M, Ambriz R. Crecimiento intrauterino. Factores para su restricción. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* (2012) 50 (2):173-181.

Zeidman P, Maguire EA. Anterior hippocampus: the anatomy of perception, imagination and episodic memory. *Nat Rev Neurosci.* (2016) 17(3):173-82.

Zhang Y, Li N, Yang Z. Perinatal food restriction impaired spatial learning and memory behavior and decreased the density of nitric oxide synthase neurons in the hippocampus of adult male rat offspring. *Toxicology Letters*. (2010) 193(2):167-172.