

73
2 ej^o



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

DESARROLLO DE LA FUNCION MOTORA EN RATAS
ALIMENTADAS POR MADRES NEONATALMENTE
DESNUTRIDAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
B I O L O G A
P R E S E N T A
MARIA DEL CARMEN FRIAS CASTAÑEDA



FACULTAD DE CIENCIAS
SECCION DE LICENCIATURA
1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FALLA DE ORIGEN
TESIS CON



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

M. en C. Virginia Abrín Baule
Jefe de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo de Tesis:

DESARROLLO DE LA FUNCION MOTORA EN RATAS ALIMENTADAS POR MADRES NEONATALMENTE
DESNUTRIDAS

realizado por María del Carmen Frías Castañeda

con número de cuenta 8955254-0 , pasante de la carrera de Biología

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis

Propietario Dr. Manuel Salas Alvarado, Investigador "C"
de tiempo completo.

Propietario Ntra. María Teresa Benítez Rodríguez, Maestra
en Ciencias.

Propietario Dra. Ma. Luisa Fanjul Peña, Doctora en Ciencias.

Suplente Dr. Fructuoso Ayala Guerrero, Investigador "B"
de tiempo completo.

Suplente ^{FACULTAD DE CIENCIAS}
Biólogo Julio Prieto Sagredo, Técnico Académico
Asociado "B".

Manuel Salas Alvarado
María Teresa Benítez Rodríguez
Ma. Luisa Fanjul Peña
Fructuoso Ayala Guerrero
Julio Prieto Sagredo

Consejo Departamental de Biología

[Firma]
COSEDE GENERAL
M. en C. Alejandra Martínez Nena

*"No dónde estamos, sino en qué dirección nos
movemos".
Goethe*

La presente tesis se llevó a cabo en el Centro de Neurobiología de la UNAM bajo la dirección del Dr. Manuel Salas Alvarado. Apoyada parcialmente por el donativo IN-208594 de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A

A mis padres y hermanos:

Ma. Cristina Castañeda M.

Félix Frías Pólito

Ma. Guadalupe Frías C.

Félix de Jesús Frías C.

por quererme y apoyarme.

A mis maestros de toda la vida, de educación formal y no formal.

A mis amigas y amigos que luchan por no entregar un "fin de siglo distinto al que sueñan".

A todos aquéllos por los que este trabajo adquiere sentido.

Agradezco al **Dr. Manuel Salas** su valiosísima ayuda por las enseñanzas, tiempo, apoyo y esmerada atención para la realización de este trabajo.

A la **Licenciada Carmen Torrero** por la asesoría académica otorgada, así como su interés y colaboración en el desarrollo del mismo

A la Sra. Mercedes de Del Pozo quien mecanografió parte de los primeros borradores.

A mis compañeras Mirelta Regalado y Angélica Loranca cuya asesoría fue importante en el manejo de los resultados, así como sus sugerencias y apoyo en la presentación parcial de este trabajo en el XXXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.

A las aportaciones de la Dra. Adela Nieto, Bestsabé Calixto, Judith Arenas y Esther Pérez, así como por su interés y compañerismo.

Al personal del Centro de Neurobiología y del Instituto de Investigaciones Biomédicas que colaboró para que esta investigación se pudiera llevar a cabo, principalmente a Dn. José Avilés y a Jorge Hernández por la elaboración del material fotográfico.

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	6
Sistemogénesis en la ontogenia neural	7
Período crítico durante la ontogenia neural	8
Desnutrición neonatal y desarrollo físico	11
Desnutrición neonatal y desarrollo cerebral	12
Desnutrición neonatal y desarrollo conductual	15
Desnutrición neonatal y conducta maternal	16
Desarrollo de la conducta de nado	18
Desarrollo de la conducta de autoaseo	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
HIPÓTESIS	
Hipótesis general	23
Hipótesis particulares	24
OBJETIVOS DEL PROYECTO	
Objetivo general	25
Objetivos particulares	25

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales

Desnutrición en las madres	26
Evaluación del desarrollo físico de la progenie	27
Estudio conductual	
a) Análisis de la conducta de nado	29
b) Análisis de la conducta de autoaseo	32
Análisis estadístico	34

RESULTADOS

Efectos sobre el desarrollo físico	36
Efectos sobre la prueba de nado	39
Efectos sobre el desarrollo de la conducta de autoaseo	45

DISCUSIÓN	53
------------------	-----------

CONCLUSIONES	63
---------------------	-----------

PERSPECTIVAS	65
---------------------	-----------

REFERENCIAS	67
--------------------	-----------

RESUMEN

En este trabajo se registraron las conductas de nado y de autoaseo con el fin de evaluar la función motora de ratas nacidas de madres desnutridas durante el periodo neonatal.

Estudios previos muestran que hay un empobrecimiento de la conducta maternal en ratas que fueron desnutridas durante el periodo neonatal aún cuando en la adultez ya se les alimente adecuadamente. Esta depauperización de la conducta maternal se manifiesta por una mínima estancia de la rata en el nido, menor interacción con las crías, lo que se traduce en una posible desnutrición secundaria producto de la ausencia de la madre, menor aporte de estímulos de la misma hacia las crías como lo son el lamido corporal, el acarreo y la proporción de calor y seguridad. De esa información disponible se sabe que la disminución en la entrada de estímulos provenientes del exterior proporcionados en un principio por la madre y posteriormente del medio circundante, impiden el buen desarrollo neurofisiológico de las estructuras neurales que podrían estar involucradas en la regulación de algunas conductas como las del nado y el autoaseo.

El nado como reflejo se desarrolla tempranamente en las ratas, de ahí que se haya empleado este parámetro para evaluar la madurez de la función motora en los primeros días del desarrollo. El autoaseo ocupa gran parte del periodo de vigilia en las ratas. Se sabe que ésta es una conducta compleja llevada a cabo

por la integración de algunas áreas del encéfalo como la hasta ahora descrita "área del autoaseo" la cual incluye varias porciones del hipotálamo.

Es con base en las premisas anteriores que se llevó a cabo el presente estudio en ratas Wistar, en donde se desnutrió la mitad de 11 camadas cuyas crías fueron evaluadas en su desarrollo físico y en su conducta. La desnutrición se llevó a cabo privando de la madre a las crías durante 12h al día (futuras madres experimentales), de los hermanos, así como del ambiente del nido, del día 1 al 23 postnatal. Los animales se destetaron en el día 25, y a partir de esta edad se les alimentó normalmente con chow de Purina. Una vez que las hembras alcanzaron la edad reproductiva (90 días) se aparearon y se obtuvieron así las crías del presente estudio (hijas de madres desnutridas por privación, HDXP). Las 11 camadas del grupo control (HControl), se obtuvieron de madres alimentadas con una dieta balanceada y de la misma edad que las primeras. Al día postdestete los animales se alimentaron libremente con chow de Purina.

La conducta de nado en crías F2 se evaluó en 12 camadas (n=96), del día 7 al 30 postnatal y posteriormente en el día 40 de edad donde se cuantificaron los siguientes parámetros: movimiento de los miembros anteriores, posición de la cabeza respecto a la interfase agua-aire, tipo de natación, a saber: flotación, nado circular y nado en línea recta. La latencia de escape del agua hacia una plataforma, se evaluó en ratas HDXP, como HControl en las cuales la apertura palpebral ya había ocurrido.

La conducta de autoaseo se analizó en 10 camadas (n=80) cuya edad fue de 3 a 30 días y posteriormente al día 60, ésta se registró en un estabilímetro conectado a una bocina, la cual al transformar el sonido producido por la rata sobre la base de un papel aluminio en señal eléctrica, la registró en un polígrafo. El patrón de esta conducta se analizó conforme a los siguientes parámetros: lavado de la cara (LC), lamido de las manos (LM), lavado de la cabeza (LCBZ), lamido del cuerpo (LCPO), lamido de las patas (LMPT) y lamido de los genitales (LGNT).

En ambos grupos experimentales, se cuantificó el desarrollo físico de los sujetos cada 5 días determinando el peso corporal (días 1 al 30, 60 y 90 de edad) y la apertura del meato auditivo externo y de los párpados. Los resultados muestran que en cuanto a la valoración física se encontraron diferencias significativas entre los grupos a los días 20, 30 y 60 de edad como una tendencia al decremento del peso. La apertura del meato auditivo externo ocurrió con un día de retardo en el grupo HDXP con respecto al HControl. Hubo atraso de un día en la apertura palpebral igualmente en el grupo HDXP.

En la conducta de nado se encontraron los siguientes resultados: el grupo HDXP presentó un retardo de dos días en su capacidad para erguir la cabeza fuera del agua respecto al grupo HControl. El grupo experimental presentó también un atraso en su capacidad para mantener en hiperextensión sus miembros anteriores. En el tipo de nado el grupo HControl mostró una tendencia a flotar en el día 15 de edad, mientras que el grupo HDXP lo hizo hasta el día 17; a desplazarse en círculos hasta los días 16, HControl y 19, HDXP postparto y a

nadar en línea recta al día 19 y 20 respectivamente. El monto de autoaseo medio mostró diferencias significativas entre ambos grupos experimentales al día 7, 15 y 60 de edad tomando en cuenta el factor nutrición. De manera particular en cada uno de los parámetros del patrón general de autoaseo se observaron diferencias significativas según el tipo de condición nutricional, edad o la interacción condición x edad, principalmente en el LM, LC y el LMPT.

Los resultados obtenidos muestran que hay una tendencia a la disminución en el peso de las crías que fueron alimentadas por madres desnutridas. Hubo tendencia al retardo en la apertura de párpados y de los meatos auditivos externos respecto al grupo HControl.

El nado no se vió alterado en cuanto al patrón de su desenvolvimiento pero sí en relación al tiempo de maduración de los distintos componentes de este patrón.

La conducta de autoaseo, de manera general presentó un incremento en su monto en el grupo HDXP respecto al grupo HControl.

Los resultados anteriores de alguna manera sugieren que el deterioro de la conducta maternal de las ratas desnutridas durante el periodo neonatal de algún modo pudiera estar interviniendo en el desarrollo de las crías de una manera negativa, ya sea por el mínimo aporte de nutrimentos, debido a la escasa presencia de la madre en el nido o por la disminución de estímulos, ambos,

factores importantes en el buen desarrollo neural de la progenie en etapas críticas del crecimiento y de la expresión conductual de los organismos.

INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo ontogénico, el cerebro de los mamíferos se organiza de acuerdo a una serie de procesos celulares programados genéticamente, que incluyen a la neurogénesis, la migración, la diferenciación, la sinaptogénesis, la mielinización, la gliogénesis y la muerte neuronal. Sin embargo, del conocimiento generado en los últimos 30 años en el área de la Neurobiología del Desarrollo, se sabe que complementando a estos procesos genéticamente programados, hay otros factores medioambientales no programados o epigenéticos, que también contribuyen al ensamblaje del tejido nervioso (ver Purves y Lichtman, 1985; Salas y cols., 1991). De acuerdo a este conocimiento se ha postulado que ambos grupos de factores, interactúan ampliamente durante la ontogenia neural, contribuyendo así al establecimiento de los múltiples circuitos neuronales que constituyen el substrato anatómico, sobre el que se procesan los fenómenos plásticos en el Sistema Nervioso Central (SNC).

Dentro del grupo de factores epigenéticos, cabe mencionar entre otros al nivel de hormonas neurotróficas circulantes en el medio interno, que en etapas cercanas al nacimiento desempeñan un papel fundamental en la formación de neuronas, en su crecimiento, diferenciación y sinaptogénesis (Schapiro y cols., 1970; Ruíz-Marcos y cols., 1979; Berbel y cols., 1994); a los estímulos sensoriales medioambientales, que interfieren también con el desarrollo neuronal promoviendo su crecimiento y conectividad (Schapiro y Vukovich, 1970; Leah y cols., 1985; Sirevaag y Greenough, 1988; Pascual y cols., 1993; Escobar y Salas,

1995); a la acción nociva de diversos fármacos como los anestésicos, solventes industriales, antibióticos y tranquilizantes que trastornan severamente el desarrollo neural (Lorenzana-Jiménez y Salas, 1980; 1991) y el deficiente aporte de nutrimentos en la dieta que durante el periodo perinatal y a través de distintos mecanismos, provoca un daño permanente al cerebro en desarrollo y sus funciones (Morgane y cols., 1993; Díaz-Cintra y cols., 1994; Salas y cols., 1994; Escobar y Salas, 1995).

El conocimiento gradual que se ha obtenido en los últimos 20 años, permite anticipar que en los años venideros tengamos mayor información de que en los pesticidas, en los contaminantes del medio ambiente, en los componentes de la dieta, en el empleo de nuevos fármacos, así como en la explosión de los medios masivos de comunicación, etc., surgirán nuevos factores que pudieran promover o deteriorar el desarrollo neural.

Sistemogénesis en la ontogenia neural

La notable inmadurez del cerebro del hombre y de los mamíferos al parto (especies altriciales), determina que el recién nacido cuente con un grado de avance mínimo en su desarrollo cerebral, que garantice su sobrevivencia en la naturaleza. Esta característica del desarrollo se conoce como sistemogénesis y fue establecida por los trabajos previos de Anokhin en 1964. Así ejemplos de esta sistemogénesis son la presencia del reflejo de prensión y del de succión, que

aseguran en el recién nacido su sobrevivencia, ya que esto permite una estrecha interacción con la madre en el nido. Otro ejemplo lo son las estructuras cerebrales que gobiernan la función respiratoria y cardiovascular, que son ya eficientes al parto y permiten los ajustes homeostáticos necesarios para el cambio de la vida fetal a la vida postnatal, lo cual genera nuevas demandas al recién nacido para su adaptación al medio ambiente circundante.

Debe agregarse que la sistemogénesis no es privativa de las especies altriciales, sino que también las especies precociales al nacimiento, cuentan con un grado determinado en el desarrollo del substrato neural y de las funciones que en él se generan, de tal modo que la supervivencia se logre con la mínima dificultad posible.

Periodo crítico durante la ontogenia neural

El daño a la función cerebral provocado por la desnutrición perinatal, obedece a que durante la ontogenia, el tejido nervioso es altamente vulnerable a la acción de todo un conjunto de factores asociados con el desbalance de nutrimentos como los trastornos hormonales secundarios a la desnutrición (Mullins y Pomerantz, 1940; Herbert y cols., 1993), el pobre ingreso de estímulos sensoriales, (Salas y cols., 1974) y el reducido aporte de proteínas (Morgane y cols., 1993). A esta etapa de mayor vulnerabilidad se le ha denominado "periodo crítico" (Dobbing, 1972). De diversos estudios se sabe que durante este periodo

concurrentemente los procesos de división neuronal, migración, diferenciación celular, crecimiento, establecimiento de nuevos contactos sinápticos y la mielinización (Salas y cols., 1991; Morgane y cols., 1993), que parecen ser altamente susceptibles a las modificaciones del microambiente que rodea a las neuronas en crecimiento (Fig.1).

Macroneurogénesis

Gliogénesis

Mielinización

Microneurogénesis

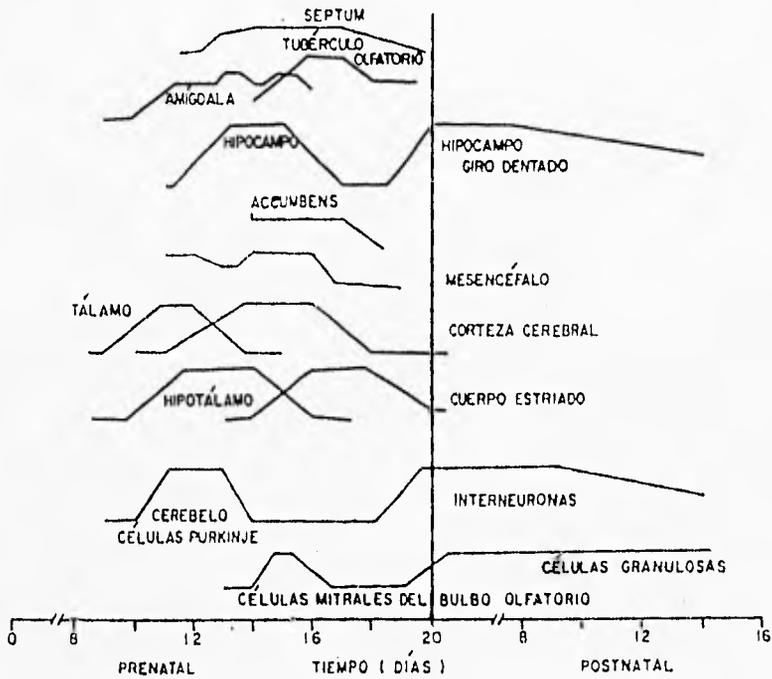


Fig. 1. Macroneurogénesis, microneurogénesis y eventos citogénicos relacionados con la ontogenia neural de la rata. La heterocronía que se observa en el desarrollo de las estructuras cerebrales, hace vulnerable al tejido cerebral durante el periodo perinatal en rata. Modificado de Smart, 1983.

En la rata esta etapa se extiende desde el periodo prenatal hasta alrededor del primer mes que sigue al nacimiento. Dependiendo de la magnitud de la desnutrición y del tiempo en el que ésta se establezca, el daño al SNC frecuentemente es irreversible, aunque pueden minimizarse sus efectos mediante una rehabilitación nutricional oportuna, o por el empleo de diversas rutinas de estimulación sensorial temprana (Salas y cols., 1984; Escobar y Salas, 1987).

Desnutrición neonatal y desarrollo físico

La desnutrición neonatal experimental en la rata muestra que afecta el crecimiento físico, ya que usualmente estos animales tienen talla reducida y pesan alrededor del 40 al 60% del peso corporal que presentan los animales testigos de la misma edad. Paralelamente, muestran un retardo de 2 a 3 días en la apertura de los meatos auditivos externos y de los párpados (Salas, 1972). Por otra parte, la implantación del pelo es rala, siendo éste además pequeño y delgado particularmente en el área del tórax y en menor grado en la cabeza y en los flancos (Salas y cols., 1995). Los animales desnutridos, también son proclives a tener infecciones diarreicas y respiratorias y a presentar deficiencias inmunológicas que los hacen vulnerables a diferentes toxinas de gérmenes (Chandra, 1975).

La medición de las distancias uroanal, urovaginal y la apertura vaginal en las ratas, también muestra reducciones en sus valores y retardos significativos en

su desarrollo, que se correlacionan con la reducción permanente en la talla corporal (Calixto y cols., 1995).

Desnutrición neonatal y desarrollo cerebral

La desnutrición perinatal, es uno de los factores epigenéticos que con más frecuencia deteriora la organización citoarquitectónica del cerebro en desarrollo de las especies que nacen con un alto grado de inmadurez. En este sentido se sabe que la nutrición deficiente, incrementa la densidad neuronal a nivel de la región periventricular a consecuencia del retardo en los ciclos mitóticos (Lewis y cols., 1975) y en la migración de las células del neuroepitelio hacia sus áreas de ubicación específicas. Asimismo, disminuye el grosor de la corteza cerebral, se retarda el proceso de su laminación, el desarrollo dendrítico y el de sus espinas se empobrece y el número de los contactos sinápticos también se reduce significativamente (Bass y cols., 1970; Cragg, 1972; Salas y cols., 1974, 1980; Escobar y Salas, 1993, 1995; Díaz-Cintra y cols., 1994). Estas alteraciones pueden también identificarse con diferentes magnitudes en varias regiones del encéfalo como lo son el cerebelo, el tálamo, el hipocampo y el tallo cerebral. (Neville y Chase, 1971; Griffin y cols., 1977; Mc Connell y Berry, 1978; Salas y cols., 1986, 1994; Díaz-Cintra y cols., 1994), (ver **Tabla 1**).

Tabla 1. Alteraciones en la citoarquitectura cerebral provocadas por la desnutrición perinatal en la rata de laboratorio.

Autor(es)	Modelo de desnutrición	Estructura	Efectos
Neville y Chase (1971).	Postnatal por deficiencia proteínica en el alimento.	Cerebro y cerebelo.	Déficit del total de ADN en cerebro anterior y cerebelo.
Escobar (1974).	Postnatal por separación de las crías de la madre (12h).	Corteza cerebral.	Deficiencia en las áreas de asociación de la 4a. y 6a. capas de la corteza cerebral, las cuales están relacionadas con el aprendizaje y comportamiento.
Griffin y cols. (1977).	Postnatal, por incremento de las crías de la camada.	Cerebelo, células de Purkinje.	Modificaciones en la ramificación dendrítica, forma y la disposición en el plano de la superficie de la pia.
Bedi y cols. (1980).	Postnatal.	Corteza frontal.	Disminución en la proporción de sinapsis.
Chandra (1990).	Pre y postnatal por deficiencia proteínica (estudios en humanos).	Sistema inmune.	Inmunocompetencia, hipersensibilidad a antígenos. Disminución de complementos hemolíticos.
Herbert y cols. (1993).	Postnatal por deficiencia de proteínas (caseína).	Glándula hipófisis.	Disminución de células y áreas nucleares de somatotropos, gonadotropos, corticotropos y tirotropos.
Salas y cols. (1994).	Postnatal por separación de las crías de la madre (12 h).	Células bipolares de la oliva superior medial (MSO).	Reducción de dendritas y longitud dendrítica ipsilateral. Las alteraciones podrían afectar los mecanismos integrativos de la audición.

Díaz-Cintra y cols. (1994).	Por disminución en la ingesta de proteínas (6%) de caseína, y 25% en el grupo control.	Hipocampo (células piramidales).	Decremento del tamaño del soma y longitud de dendritas apicales, así como de la ramificación y densidad de espinas en células (CA3) del hipocampo.
Escobar y Salas (1995).	Postnatal por separación de las crías de la madre (12 h).	Claustrum.	Reducción en el número y extensión de las dendritas.

Paralelamente, las alteraciones en la organización del substrato nervioso se acompañan de retardos significativos en la capacidad para generar corriente eléctrica cerebral tanto provocada como espontánea. En efecto, se ha establecido que mediante el empleo de diferentes tipos de privación de alimento, los animales desnutridos presentan un retardo en la aparición de los potenciales eléctricos de la corteza somatosensorial, provocados por fotoestimulación y choques eléctricos aplicados al nervio ciático en diferentes edades del desarrollo postnatal. Asimismo, se ha observado un retardo significativo en la latencia al pico más prominente del potencial primario, y una reducción de los componentes tardíos de los potenciales eléctricos registrados en la corteza visual y somatosensorial (Mourek y cols., 1967; Callison y Spencer, 1968; Salas y Cintra, 1973; Salas y cols., 1977). Con respecto a los ciclos de sueño y vigilia se sabe que los sujetos neonatalmente desnutridos, tienen un incremento en la duración de la vigilia, una reducción de los ciclos de sueño completos y de la duración de la fase de movimientos oculares rápidos (MOR) del sueño (Salas y cols., 1985; Cintra y cols., 1988). También, se ha descrito que el electrocorticograma (ECoG) de las áreas sensoriales primarias de los animales desnutridos durante el periodo neonatal, presenta un predominio de las ondas de frecuencia lentas en los

histogramas de la frecuencia promedio, particularmente en el área temporal de la corteza cerebral (Salas y Cintra, 1975).

Desnutrición neonatal y desarrollo conductual

Asociadas a las alteraciones en el desarrollo físico, los animales desnutridos muestran una reducción significativa en la capacidad para explorar el ambiente circundante, en su destreza para trepar y descolgarse por una cuerda, en su habilidad para regresar al nido y también para mantener la cabeza erguida (Altman y cols., 1971; Levitsky y Barnes, 1972). De otros estudios también se ha concluido que la habilidad para nadar con la cabeza fuera del agua, para mantener la posición de los miembros anteriores en hiperextensión, las trayectorias del nado y el escape del agua, también presentan un retardo significativo de 2 a 3 días en los animales neonatalmente desnutridos (Salas, 1972).

Por otra parte la evaluación de los efectos a largo plazo sobre la conducta provocados por la desnutrición neonatal en la rata, indica que el comportamiento social presenta alteraciones que se manifiestan por una exagerada timidez y miedo, menor exploración hacia el ambiente exterior, reducción significativa del número de contactos físicos con individuos de la misma especie y un exceso en la manifestación de los diversos componentes de la conducta agresiva (Cowley y Griesel, 1964; Franková, 1973; Salas y Cintra, 1979; Escobar y Salas, 1987).

Desnutrición neonatal y conducta maternal

Diversos estudios en ratas han establecido que la desnutrición neonatal provoca a largo plazo alteraciones en la expresión de la conducta maternal, aun cuando las madres ya no se encuentren bajo los efectos de la falta de nutrimentos (Salas y cols., 1984; Salas y cols., 1987). Dentro de estas alteraciones es posible reconocer una reducción del tiempo que las madres pasan alimentando a sus crías, deterioro en la capacidad para mantener adecuadamente las condiciones físicas del nido, retardo en la habilidad para regresar a las crías recién nacidas hacia éste cuando intencionalmente se les dispersa y un incremento en la conducta de autoaseo (Salas y cols., 1984). Paralelamente a este último estudio, se encontró que el empleo del modelo de la desnutrición neonatal por la ligadura de los conductos galactóforos de una de un par de madres lactantes, para desnutrir tempranamente a las futuras madres, minimizó significativamente las alteraciones en la expresión de la conducta maternal de ellas durante el estado adulto. Este último hallazgo sugiere que los estímulos sensoriales provenientes de la madre, hermanos y del ambiente del nido, inciden importantemente en el desarrollo cerebral de la progenie que es posible reconocer y caracterizar, por ciertas conductas en el estado adulto (Salas y cols., 1984; Regalado, 1993).

Con relación a los efectos a largo plazo que se ven en el desarrollo de la conducta de autoaseo, éstos pueden estar relacionados no sólo con la reducción en el aporte de alimento por parte de la madre, sino también con las alteraciones en la atención y cuidados dirigidos hacia las crías. Al respecto se conoce que

durante el periodo neonatal, la madre a través del lamido corporal y de la detección de señales químicas generadas en los genitales de las crías y a través de su sistema olfatorio, estimula vigorosamente a los recién nacidos. Particularmente de estudios realizados en los últimos años, se sabe que el recién nacido al no tener desarrollados sus reflejos de micción y defecación, requiere que la madre varias veces al día someta a cada cría en posición supina, estimulando con su lengua la región anogenital como respuesta a un estímulo químico generado en las glándulas prepuciales de las crías (Moore y Chadwick-Días, 1986; Brouette-Lalhou y cols., 1991). El resultado de esta acción es dual, ya que por un lado estimula en ésta, la micción y la defecación, liberándola de sus excretas, y por el otro, la madre ingiere la orina y las heces liberadas para restañar la pérdida de líquidos y electrólitos que presenta como resultado de la eliminación láctea provocada por la succión de las crías y los cambios en la regulación térmica (Gubernick y Alberts, 1983). El lamido anogenital que la madre le da al recién nacido, también se ha sugerido que participa en la propia maduración sexual de las crías, ya que cuando se interfiere con él, el desarrollo gonadal se retarda (Moore y Rogers, 1984).

Aunque en estos experimentos se encontró una reducción significativa en el peso corporal de los animales alimentados por madres desnutridas durante el periodo neonatal, en la actualidad, hay pocos estudios que indiquen si el desarrollo físico y las respuestas motoras en este tipo de animales recién nacidos, coexiste con el deterioro de la conducta maternal de sus madres (Torrero y cols., 1995).

Desarrollo de la conducta de nado

En condiciones normales, al nacimiento las ratas son incapaces de nadar cuando se les coloca en el seno del agua. Sólo muestran hiperextensión del dorso, cabeza y extremidades sin que el organismo pueda desplazarse. Después de la primera semana de edad, los animales van desarrollando progresivamente la capacidad para erguir la cabeza fuera del agua, hasta que a los 13 días postnatales ya son capaces de mantener la nariz y parte de la cabeza sobre la superficie de la misma, orientando su desplazamiento hacia un lugar seguro. Al inicio de la segunda semana postnatal los animales presentan movimientos vigorosos de flexión y extensión de las 4 extremidades, que gradualmente en las extremidades anteriores se van reduciendo hasta casi desaparecer alrededor del día 22 de edad, en el que los mantienen en franca hiperextensión, impulsándose en el seno del agua sólo por la actividad del tren posterior. Durante la primera semana los animales únicamente flotan o se hunden, en la segunda ya muestran trayectorias de nado de tipo circular hacia uno u otro lado con movimientos incoordinados entre los miembros anteriores y posteriores y desde el día 12 de edad en adelante y coincidiendo con la apertura de los conductos auditivos externos, los animales nadan describiendo trayectorias en línea recta (Salas, 1972). Bajo los efectos de la desnutrición neonatal aguda, los animales tienen un retardo en la capacidad para erguir la cabeza fuera del agua, para reducir los movimientos de flexión y extensión de los miembros anteriores y para nadar describiendo trayectorias en línea recta (Salas, 1972) si se compara con los animales HControl de la misma edad. Cuando los animales desnutridos alcanzan

la edad de 25 días, generalmente el empleo de los criterios mencionados para medir el nado, no revelan ya alteraciones significativas en éste.

Desarrollo de la conducta de autoaseo

La conducta de autoaseo en la rata adulta, es uno de los patrones de movimiento más frecuentes de la fase de vigilia que de acuerdo a estudios previos ocupa alrededor del 50% de la misma (Bolles, 1960). Esta conducta se presenta bajo la forma de accesos de movimiento usualmente predecibles que tienen una trayectoria de dirección cefalocaudal. En efecto, un acceso de autoaseo comúnmente se inicia con el lamido de las manos, seguido del lavado de la cara, de la cabeza y enseguida de la piel del hombro, del cuerpo y de los genitales. Finalmente y aunque a veces no es considerado como parte del autoaseo, se presenta el rascado del cuerpo y de la cabeza con una de las patas traseras que muestra una trayectoria de tipo caudocefálica (Richmond y Sachs, 1980; Salas y cols., 1991). Varios estudios han mostrado que el autoaseo en la rata, se desarrolla gradualmente a partir del día 3 postnatal con la aparición de movimientos rudimentarios de lamido de las manos. Así, los primeros esbozos de los movimientos de autoaseo son toscos e incoordinados, en los que los animales extienden los miembros anteriores en dirección del hocico, sin llegar a tocarlo. Asimismo, aparecen movimientos incoordinados de elevación de una pata en actitud de un rascado rudimentario que no se hace ostensible. A medida que el animal avanza en edad, el lamido de las manos va siendo más efectivo y complejo

y los otros componentes del autoaseo van incrementándose de manera gradual en su duración y frecuencia hasta el día 27 postparto en el que alcanzan sus máximos valores. De esta última edad hasta los 30 días postparto, se puede observar una declinación de todos los componentes del autoaseo, para luego mantenerse éstos con oscilaciones a lo largo de edades posteriores (Salas y cols., 1991) (Fig. 2).

Algunos autores han registrado que la conducta de autoaseo en la rata se ve aumentada o disminuida por distintos factores como un ambiente nuevo (Colbern y cols., 1978; Jolles y cols., 1979), las diferencias sexuales y los estadios ontogénicos como la pubertad, situaciones sociales (Moore-Rogers, 1984), exposición prenatal al etanol, (Hannigan y cols., 1987) y desnutrición. En ratas desnutridas se ha podido distinguir predisposición a mostrar más conducta de autoaseo, también se ha observado que en las ratas conforme se incrementa la edad, se asean más, principalmente cuando son expuestas a un ambiente novedoso, lo cual puede atribuirse a un incremento de hormona adrenocorticotropina (ACTH), así como la presencia de dopamina y noradrenalina (o norepinefrina) las cuales están implicadas en la conducta de autoaseo. Como entidad anatómico-fisiológica la sustancia gris periacueductal se ha propuesto como el sitio primario de acción para la ACTH y la bombesina (Wimersma, 1992), también se ha involucrado el "área del autoaseo" la cual está situada en la región hipotalámica: núcleo paraventricular y área dorsal hipotalámica (Roeling y cols., 1993), por otro lado se ha sugerido asimismo la intervención de la sustancia nigra.



Fig. 2. Conducta de autoaseo en una rata de 90 días del grupo HDXP, sostenida por su tren posterior dentro del dispositivo de registro de plástico empleado en el estudio, donde se observa el lamido de las manos.

En el caso de los animales neonatalmente desnutridos, el desarrollo del autoaseo sigue una secuencia similar, excepto que con 1 ó 2 días de retardo y un claro incremento del lavado de la cara, de la cabeza, del lamido de la piel y del rascado del cuerpo que se mantienen aumentados en el largo plazo (Salas y cols., 1991). Los mecanismos por los que se mantienen estos incrementos en el autoaseo de los animales desnutridos tempranamente, aún son motivo de intenso

estudio, particularmente de la identificación de las estructuras del SNC que los regulan y de los estímulos que los desencadenan.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Tomando en cuenta estos antecedentes, y con base en la escasa información disponible acerca de las alteraciones morfológicas y funcionales que potencialmente pudieran presentar los recién nacidos de madres lactantes que fueron desnutridas solamente durante el periodo neonatal, en el presente estudio, se pretende indagar acerca de las posibles alteraciones en el desarrollo físico y en las conductas motoras de nado y de autoaseo en la rata.

HIPÓTESIS

Hipótesis general

La hipótesis del presente estudio establece que el deterioro de la conducta maternal de las ratas desnutridas durante el periodo neonatal, repercute negativamente en el desarrollo físico de las crías y en la expresión de los componentes de la conducta motora de sus crías recién nacidas ya que inciden negativamente en el desarrollo de las estructuras neurales asociadas a conexiones sensoriales y motoras.

Hipótesis particulares

El deterioro de la conducta maternal impide un buen amamantamiento hacia las crías, lo que induce deficiencias en el desarrollo físico de la progenie de ratas desnutridas durante el periodo neonatal.

La disminución en la entrada de estímulos sensoriales provenientes de la madre promueve deficiencias en el desarrollo del substrato neural de los recién nacidos y por ende de la función integrativa evidenciada por el retardo en el desarrollo de los reflejos.

Las conductas de nado y autoaseo son producto de la integración de ciertas áreas neurales, por ello la evaluación de aquéllas nos aporta indicios sobre las áreas involucradas que pueden ser afectadas por las deficiencias en el cuidado maternal.

OBJETIVOS DEL PROYECTO

Objetivo general

Investigar acerca de las alteraciones a largo plazo provocadas, sobre el desarrollo físico y motor en la progenie de ratas Wistar sometidas a desnutrición perinatal.

Objetivos particulares

1. Caracterizar las alteraciones en el desarrollo físico de la progenie de ratas desnutridas durante el período neonatal.
2. Observar las alteraciones en el desarrollo de las pautas conductuales de nado y de autoaseo en las crías recién nacidas de madres neonatalmente desnutridas.
3. Investigar las consecuencias que provoca la desnutrición neonatal de ratas adultas postparturientas en el desarrollo cerebral de su progenie.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales

Desnutrición en las madres

Para este estudio se emplearon ratas hembras de la cepa Wistar (*Rattus norvegicus*) para la evaluación de la conducta de nado y de autoaseo, normales o desnutridas durante el periodo neonatal y sus crías correspondientes (ambos sexos, 1:1) ajustadas a 8 animales por madre a las 24 h postparto, bajo condiciones de 12 h de luz y 12 h de obscuridad (luces encendidas a las 07:00h) y agua y alimento (chow de Purina) *ad libitum*.

La desnutrición de las hembras empleadas en el estudio, se llevó a cabo separando a la mitad de las crías de cada camada (n=4 crías), de la madre y hermanos por 12 h en una incubadora (28°C), pasando las 12 h restantes con su madre y hermanos en el nido. En todos los casos a las crías sometidas al procedimiento de desnutrición, se les marcó con un punto de color con marcadores débiles para su fácil identificación al colocarlas en la incubadora o al regresarlas al nido. Las madres del grupo control se tomaron de camadas completas (n=8 crías) que permanecieron todo el tiempo en el nido. El procedimiento de desnutrición aquí empleado además de privar de nutrimentos al

grupo experimental, lo limita parcialmente de estímulos sensoriales provenientes de la madre, los hermanos y del ambiente que rodea al nido. La desnutrición por privación de la madre, se llevó a cabo diariamente del día 1 al 23 postparto. El destete de las crías se realizó en el día 25 postnatal, permaneciendo posteriormente los animales en un cuarto con aire acondicionado a 25°C de temperatura y con libre acceso al agua y al alimento (chow de Purina) *ad libitum*, hasta que alcanzaron la edad de 90 días, en la que a estas hembras se les cruzó con machos adultos normales, siendo entonces sus camadas sometidas al presente estudio: (HControl=hijas de madres control, HDXP=hijas de madres desnutridas por privación). Para la evaluación de la conducta de nado se empleó un total de 48 animales HDXP y 48 HControl. (n=96). En la conducta de autoaseo se utilizaron 40 HDXP y 40 HControl (n=80). Para el análisis estadístico se utilizaron n=64 para caracterizar la conducta de nado y n=64 para la de autoaseo. Los animales no destinados a la estadística murieron o se eliminaron para evitar interferir con el análisis estadístico.

Evaluación del desarrollo físico de la progenie

Con el propósito de evaluar el desarrollo físico de los animales del grupo HControl y del grupo HDXP, en todos los casos se determinó el valor del peso corporal de las crías cada tercer día, antes de las pruebas de nado y cada 5 días durante el estudio de autoaseo. La apertura de los conductos auditivos externos y de los párpados, se evaluó dando un puntaje de 1, al inicio de la apertura; 2,

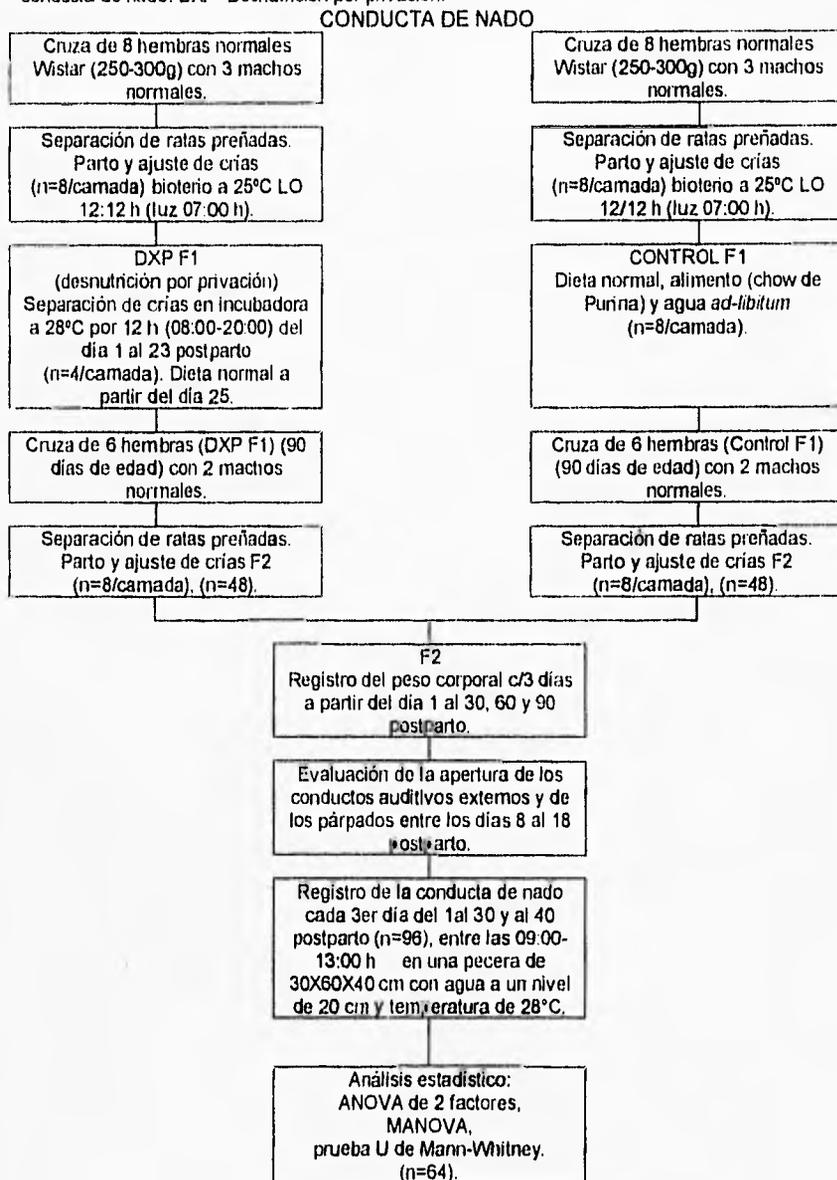
cuando ésta alcanzó el 50% y 3, cuando la apertura fue completa. A lo largo del estudio, también se inspeccionó la implantación y las características físicas del pelaje y la presencia en su caso de cuadros de infección de las crías.

ESTUDIO CONDUCTUAL

a) Análisis de la conducta de nado

Las pruebas de nado se realizaron cada tercer día entre las 09:00 y las 13:00h, utilizando un acuario de vidrio transparente (30X60X40 cm) con agua a 28°C y a una profundidad de 20 cm (ver Diagrama 1). Durante la prueba y en un primer ensayo, los animales se dejaron caer suavemente desde una altura de 10 cm sobre el nivel del agua, midiéndose la habilidad para sacar la cabeza fuera de ésta, la presencia o no de los movimientos de los miembros anteriores, la habilidad para flotar y el nado siguiendo trayectorias en círculos o en línea recta. Para las 2 primeras mediciones, se empleó una escala de unidades relativas, dándose para la posición de la cabeza un valor de 1, cuando ésta se ubicó bajo el agua; 2, cuando permaneció a nivel de la superficie, y 3, cuando estuvo totalmente fuera de esta última (Fig. 3A). Para la actividad de los miembros anteriores, se dió un puntaje de 3 cuando los movimientos de flexión y extensión fueron muy activos; 2, cuando éstos se redujeron y 1, cuando desaparecieron manteniéndose las extremidades anteriores en hiperextensión e impulsándose dentro del agua solo con el tren posterior (Fig. 3B). El número total de individuos empleados en este experimento fue de 48 para el grupo HControl y 48 para el grupo HDXP.

Diagrama 1. Relación secuencial de las metodologías empleadas para la evaluación de la conducta de nado. DXP=Desnutrición por privación.



En un segundo ensayo de nado se midió la latencia en segundos para el escape del agua de los animales hacia una plataforma de aluminio, forrada de madera (8x6x0.6cm) colocada a nivel de la superficie del agua. Esta última conducta se comenzó a cuantificar una vez que los animales abrieron los ojos, de tal modo que en esa condición los sujetos pudieran identificar fácilmente la ubicación de la plataforma.

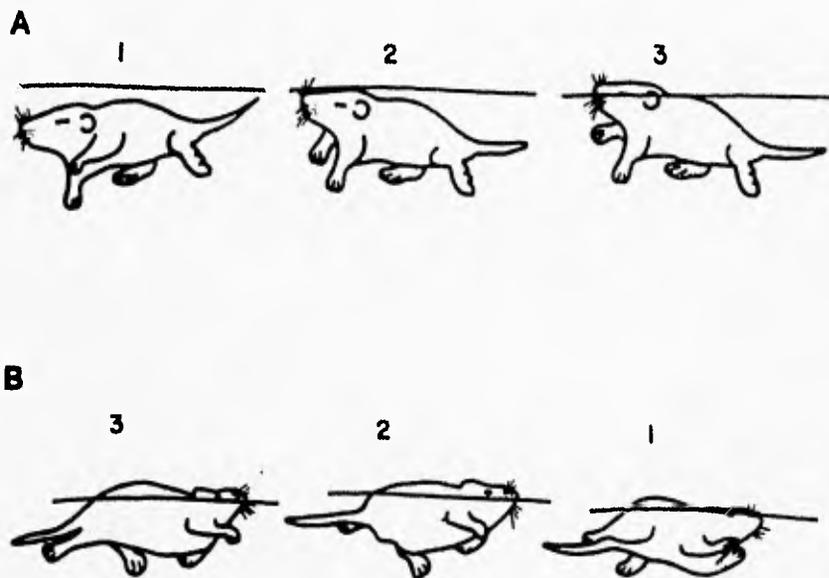


Fig. 3. Criterios empleados para la evaluación de la conducta de nado de la ratita en desarrollo. Para la posición de la cabeza (A), se emplearon unidades relativas del 1 al 3, indicando una progresiva capacidad para sacar la cabeza del seno del agua. La hiperextensión de los miembros anteriores (B), se evaluó empleando una escala de unidades relativas de 3, 2 a 1 que muestra una reducción progresiva del movimiento.

b) Análisis de la conducta de autoaseo

Con el fin de conocer los efectos de la desnutrición neonatal en ratas provenientes de madres neonatalmente desnutridas, se evaluó el tiempo que éstas emplean en la conducta de autoaseo, comparándolas con sus testigos correspondientes. Durante la prueba se colocó a cada rata sobre la superficie de un estabilímetro cilíndrico (21 cm de diámetro x 30 cm de altura) de plástico transparente (10 min), en el que los movimientos registrados por una bocina de 25 cm de diámetro cubierta con papel aluminio, se amplificaron y registraron en papel mediante el empleo de un polígrafo marca Grass-79B (Fig. 4). El registro de estas secuencias conductuales se llevó a cabo cada tercer día (día 3 al 30 y en el día 60 postparto) (Diagrama 2). El número total de sujetos observados fue de 40 para el grupo control y 40 para el grupo experimental.

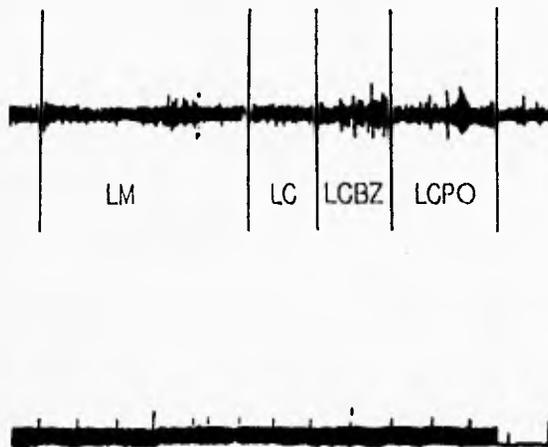


Fig. 4. Registro de polígrafo a una velocidad de 2.5 cm/seg. Arriba, el registro poligráfico mostrando el trazo provocado por cuatro componentes del autoaseo separados por líneas verticales. Abajo, el registro del tiempo; cada marca vertical indica 1 seg de intervalo. LM=lamido de las manos, LC=lavado de la cara, LCBZ=lavado de la cabeza, LCPO=lamido del cuerpo.

La medición de la duración de los distintos componentes del autoaseo (lamido de las manos, lavado de la cara, de la cabeza, lamido del cuerpo, de los genitales y de las patas), se realizó directamente sobre los registros en papel de polígrafo, en el cual se anotaba con lápiz el momento en que visualmente el animal iniciaba su aseo, y en el que aparecían los distintos componentes conductuales con el empleo de una clave. En todos los casos el registro de estas respuestas se realizó entre las 09:00 y las 14:00 h durante la fase de iluminación. Con el propósito de evitar que el observador fuese prejudicado por la hipótesis, el aspecto físico de los animales y las condiciones del experimento, durante las mediciones del autoaseo, los registros se codificaron y se compararon con la evaluación realizada por otro observador en algunos registros del autoaseo tomados al azar.

Análisis estadístico

La comparación de los valores obtenidos en el peso corporal de los animales de los grupos control y experimental en las diferentes edades, se llevó a cabo empleando un ANOVA de 2 factores: Edades (8) X Condiciones Nutricionales (2). Los contrastes entre las muestras del peso corporal entre los grupos en días particulares del estudio, se realizaron con la prueba de Tukey. Las diferencias en la apertura de los conductos auditivos externos y de los párpados, se compararon empleando la prueba de U de Mann-Whitney. En el caso de las diferencias en los puntajes entre los grupos experimentales para la conducta de

nado se empleó la prueba de U de Mann-Whitney. Para las latencias en el escape del agua se empleó un ANOVA de 2 factores: Edades (14) X Condiciones Nutricionales (2). Para el caso de los distintos componentes de la conducta de autoaseo entre las muestras del grupo control y el experimental, se empleó un análisis multivariado MANOVA: Componentes de Autoaseo (6) X Condiciones Nutricionales (2) X Edades (7). Las comparaciones entre los distintos componentes del autoaseo en edades particulares del estudio, se hicieron mediante el empleo de la prueba de Tukey. En todas las comparaciones estadísticas entre los grupos, se consideró el valor de $\alpha=0.05$. como el nivel mínimo significativo.

RESULTADOS

Efectos sobre el desarrollo físico

Los resultados relacionados con el desarrollo físico de los animales HDXP, provenientes de madres que fueron desnutridas durante el periodo neonatal, mostraron que el peso corporal presentó un efecto significativo consistente relacionado con la condición nutricional $F(1,1161)=9.573$, $p<0.002$, y con el factor edad $F(8,662)=1089.90$, $p<0.0001$; sin encontrarse efectos de interacción entre la condición nutricional x la edad. El análisis post hoc realizado en los días 20, 30 y 60 de edad, mostró que los animales HDXP pesaron significativamente menos que los HControl correspondientes ($p<0.05$), (Fig. 5).

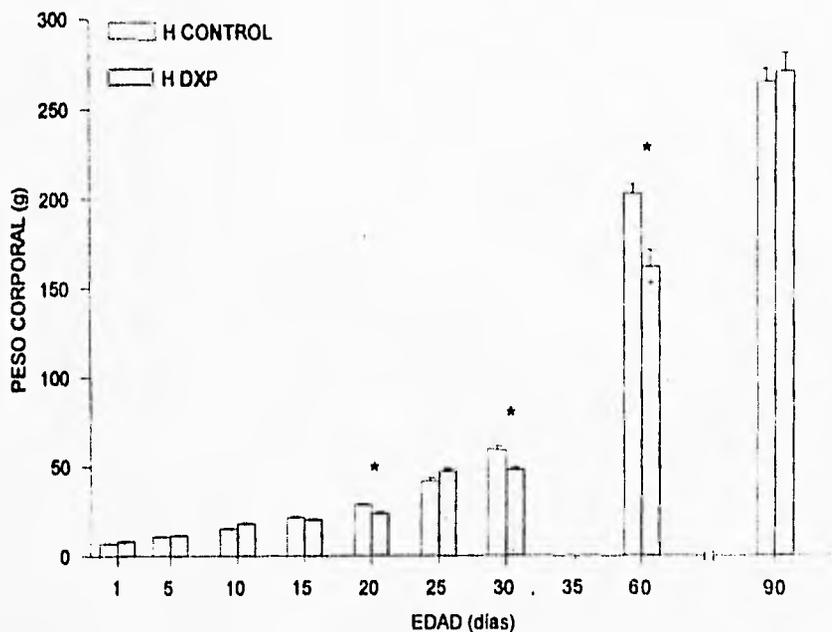


Fig. 5. Pesos corporales de crías provenientes de ratas control (HControl) y de crías de madres desnutridas por privación (HDXP) durante el periodo neonatal (día 1 al 23). La comparación estadística realizada día a día entre los grupos, muestra reducciones significativas en el peso corporal del grupo HDXP en los días 20, 30 y 60 de edad. Los asteriscos mostrados en las gráficas en ésta y en las siguientes figuras, indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los grupos.

Paralelamente a estos efectos del peso corporal, la apertura de los conductos auditivos externos de las crías HDXP, presentó un retardo significativo de 1 día para alcanzar sus máximos valores. En efecto los animales del grupo experimental, alcanzaron la completa apertura de oídos en el día 14, mientras que los sujetos del grupo HControl lo obtuvieron al día 13 postnatal. Con respecto a la apertura palpebral en el grupo HDXP ésta ocurrió en el día 16 postparto, mientras

que en el HControl los párpados alcanzaron su completa apertura en el día 15 de edad (Tabla 2).

Tabla 2. Apertura de oídos y de ojos en ratas normales y en ratas provenientes de madres desnutridas en el periodo neonatal.

Edad (días)	Valor de U	Valor de P
Oídos:		
10	20	0.103 NS
11	19	0.086 NS
12	16	0.046*
13	16	0.046*
Ojos:		
13	32	0.500 NS
14	32	0.500 NS
15	28	0.337 NS

*Prueba de U de Mann-Whitney con un nivel mínimo de significancia $\alpha=0.05$.
NS, valores no significativos.

Finalmente, los animales provenientes del grupo HDXP fueron ligeramente más cortos en talla y la implantación del pelo fue rala, siendo éste corto y delgado. Las enfermedades respiratorias fueron ocasionales, sin mostrar alguna tendencia con respecto a la edad o a las condiciones medioambientales. En cambio la diarrea fue un factor determinante en el grupo HDXP ya que la proporción de mortandad fue de 1:3 presentada principalmente en el grupo experimental. También en el grupo HDXP la incidencia de sarna (ácaros) e infecciones de los ojos fue ligeramente mayor. Las crías que mostraron sarna

fueron eliminadas para evitar la interferencia con los resultados de la conducta de autoaseo.

Efectos sobre la prueba de nado

Durante las pruebas de nado realizadas en el transcurso de los primeros 40 días de edad, los animales de ambos grupos experimentales presentaron durante la primera semana una mayor frecuencia para flotar, seguida hasta la segunda semana de edad de una trayectoria circular hacia ambos lados, que alrededor del día 10 postnatal en adelante, fue gradualmente substituida por un nado con en línea recta, que usualmente terminaba en las paredes del acuario de registro.

El porcentaje de animales del grupo HDXP que flotaron, durante los días 8-16 fue de alrededor del 10%, mientras que en el grupo HControl inicialmente fue del 30% y posteriormente desapareció en el día 14 de edad. Con relación al nado en trayectorias circulares, el grupo experimental inicialmente lo presentó en un 90%, observándose una caída progresiva hasta el día 20 postparto en que desapareció. Por el contrario, el grupo HControl, mostró inicialmente un 70% de animales con nado en trayectorias circulares, que también gradualmente decreció hasta desaparecer alrededor del día 16 postparto. Finalmente, el nado siguiendo trayectorias en línea recta, ocurrió tanto en el grupo control como en el experimental a partir del día 11 de edad, aumentando gradualmente hasta el día

16 y 20 postparto respectivamente, en que alcanzó el 100% de su valor para el grupo experimental y control respectivamente (Fig. 6).

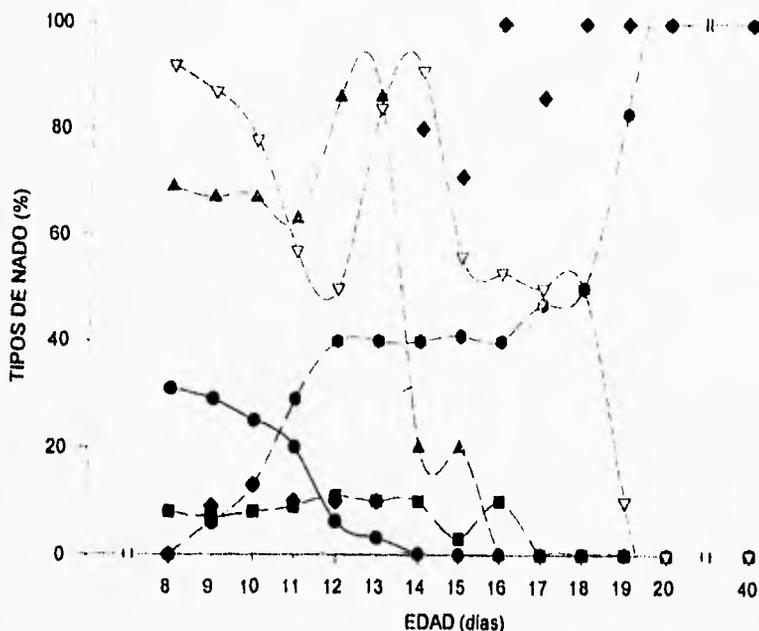


Fig. 6 Maduración del tipo de nado expresado en porcentajes a distintas edades. ● HControl, ■ HDXP, ambos símbolos muestran la flotación; notar que el grupo HDXP presenta esta postura hasta dos días después que el grupo HControl. El nado circular se simboliza con ▲ para el grupo control y ▽ para el grupo experimental, aquí el atraso es hasta de cuatro días en el grupo experimental. El nado en línea recta en el grupo HDXP se presenta atrasado por 4 días respecto al grupo HControl.

El análisis de la posición de la cabeza con respecto a la superficie del agua durante la prueba de nado, mostró que los animales del grupo HDXP durante el periodo neonatal, tuvieron un retardo de 2 días para sacar completamente la cabeza fuera del agua. El análisis día a día realizado mediante el empleo de

pruebas de U, indicó que en los días 9, 10 y 11 de edad, los animales del grupo experimental fueron menos eficientes para erguir la cabeza fuera del agua (Fig. 7)

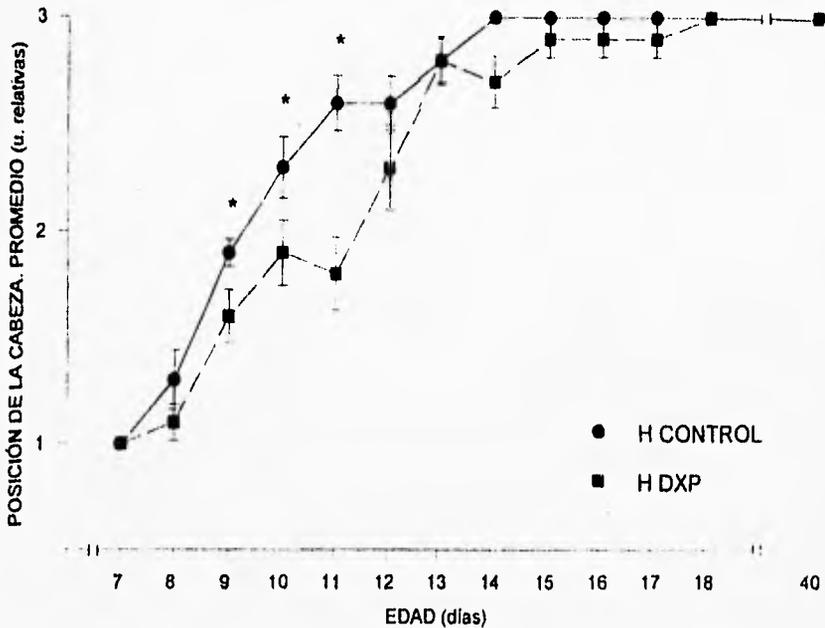


Fig. 7. Curso temporal de la habilidad de las ratas de los grupos HControl y HDXP, para erguir la cabeza durante el desarrollo de la conducta de nado. Nótese que las ratas del grupo experimental, muestran un retardo significativo ($p < 0.05$) en el desarrollo de esta habilidad en los días 9, 10 y 11 de edad, con respecto a sus controles correspondientes.

Con relación a los movimientos de flexión y extensión de los miembros anteriores ocurridos durante las pruebas de nado, el análisis estadístico mostró que los animales del grupo HDXP, tuvieron un retardo de 2 días para mantener finalmente sus miembros anteriores en hiperextensión. En efecto los animales del grupo experimental, mantuvieron los miembros en hiperextensión hasta el día 23

postparto, comparados con sus testigos correspondientes que lo alcanzaron en el día 21 de edad. El análisis estadístico realizado día a día, indicó en el grupo HDXP la presencia de marcados movimientos de flexión y extensión de los miembros anteriores en los días 14 al 18 de edad postparto, y en los días 22 y 23 de edad, en comparación con el grupo testigo correspondiente (Fig. 8).

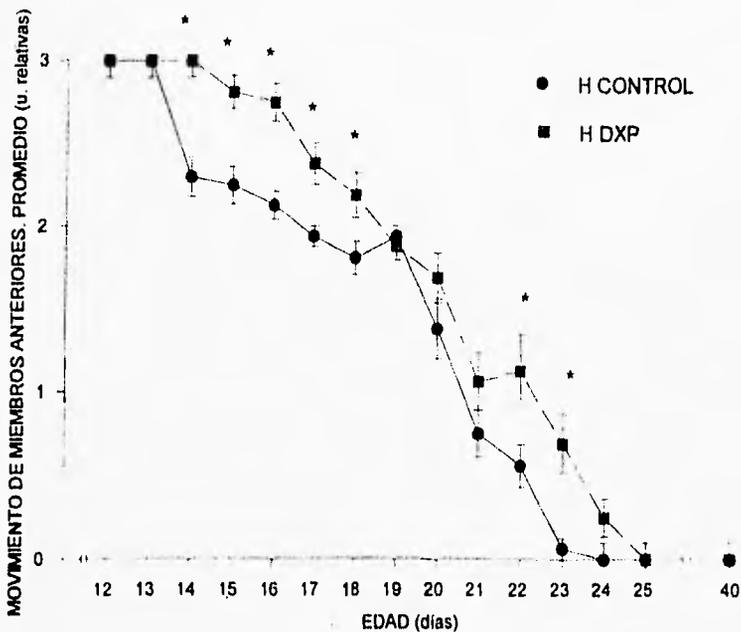


Fig. 8. Curso temporal de la reducción de los movimientos de flexión extensión de los miembros anteriores, de las ratas de los grupo HControl y HDXP durante el desarrollo de la conducta de nado. Obsérvese que el grupo experimental, tarda más tiempo para reducir sus movimientos comparado con sus controles respectivos. En la mayor parte de los días del estudio las diferencias entre los grupos experimentales, muestran diferencias significativas ($p < 0.05$).

Finalmente con relación al análisis de la latencia de los animales para escapar del agua hacia una plataforma, éste reveló que los sujetos del grupo HDXP durante el periodo neonatal, tuvieron latencias más prolongadas $F(1,666)=23.351$, $p<0.0001$. Asimismo, hubo cambios relacionados con el factor edad $F(8,666)=180.044$, $p<0.0001$. También se encontraron efectos de interacción entre la dieta y la edad $F(8,666)=2.263$, $p<0.05$. La comparación estadística realizada en días particulares del estudio, mostró que los animales del grupo experimental tuvieron latencias más prolongadas en los días 15, 19, 23 y 30 de edad ($p<0.05$), con relación a los animales del grupo HControl correspondiente (Fig. 9).

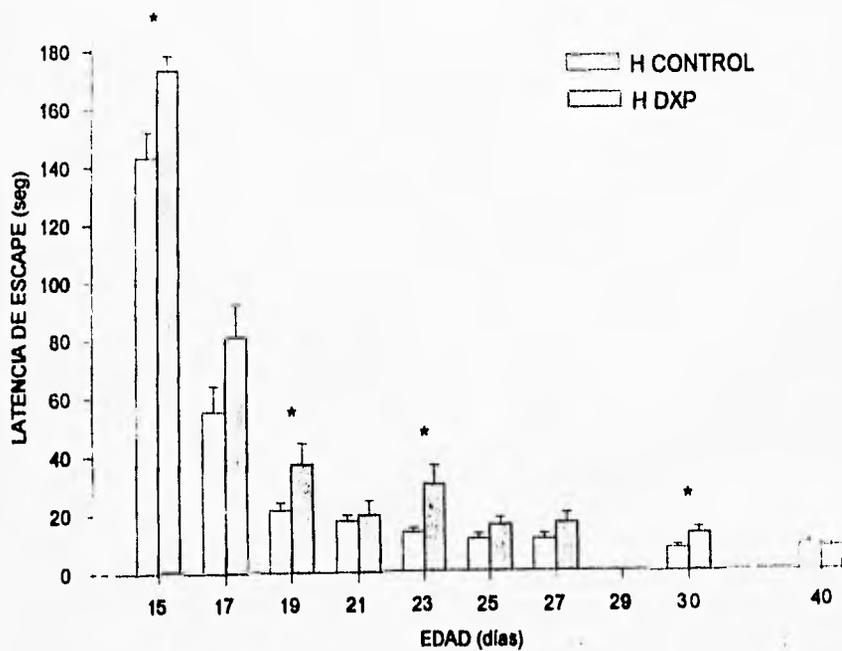


Fig. 9. Curso temporal de la latencia para el escape del agua hacia una plataforma, de ratas de los grupos control y experimental durante el desarrollo. Nótese que en ambos grupos hay un descenso progresivo en las latencias con la edad, asimismo, que en las edades de 15, 19, 23 y 30 días los animales del grupo HDXP, presentan latencias significativamente más prolongadas ($p < 0.05$) con respecto a sus controles.

Efectos sobre el desarrollo de la conducta de autoaseo

Con relación al análisis multivariado del total de los componentes del autoaseo, se encontró que los animales del grupo experimental, incrementaron significativamente su autoaseo, tomando en cuenta tanto el factor nutrición $F(1,752)=11.222$, $p<0.001$ como la edad $F(1,752)=13.139$, $p<0.003$. No se encontraron efectos de interacción entre ambos factores. La fig. 11 muestra que en ambos grupos experimentales, existe un incremento progresivo del autoaseo desde el día 7 de edad. Por otra parte la comparación entre los grupos control y experimental realizada día a día a lo largo del estudio, mostró que los sujetos del grupo HDXP incrementaron significativamente su autoaseo total en los días 7, 15 y 60 ($p<0.05$). En el resto de los días del estudio solo se observó una tendencia al incremento del autoaseo para los animales del grupo control (Fig. 10).

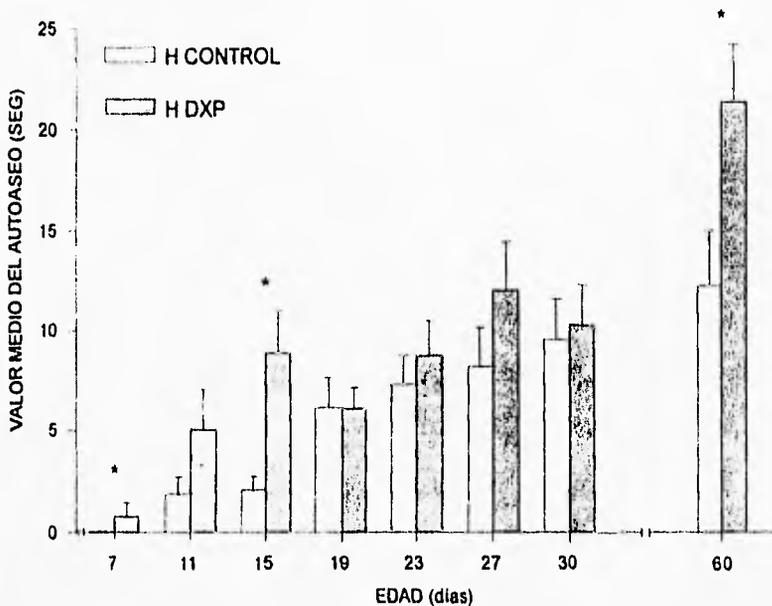


Fig. 10. Valor medio de la duración del autoaseo en ratas control y experimentales. Los animales del grupo HDXP, muestran mayor duración del autoaseo que sus controles, particularmente, en los días 7, 15 y 60 ($p < 0.05$), mientras que en el resto del estudio solo se observa una tendencia al incremento.

En relación al desarrollo de los distintos componentes del autoaseo, los resultados mostraron que los animales del grupo HDXP a partir de la primera semana de edad, mostraron un incremento significativo en el lamido de las manos asociado al tipo de nutrición $F(1,496)=9.223$, $p < 0.003$ y también a la edad $F(7,496)=52.776$, $p < 0.0001$, con efectos de interacción entre la nutrición x la edad $F(7,496)=3.710$, $p < 0.001$. Asimismo, la comparación entre los grupos llevada a cabo en cada uno de los días del estudio, mostró incrementos significativos del

lamido de las manos para el grupo HDXP ($p < 0.05$) en los días 7, 23, 27 y 60 de edad con respecto a sus testigos correspondientes (Fig. 11).

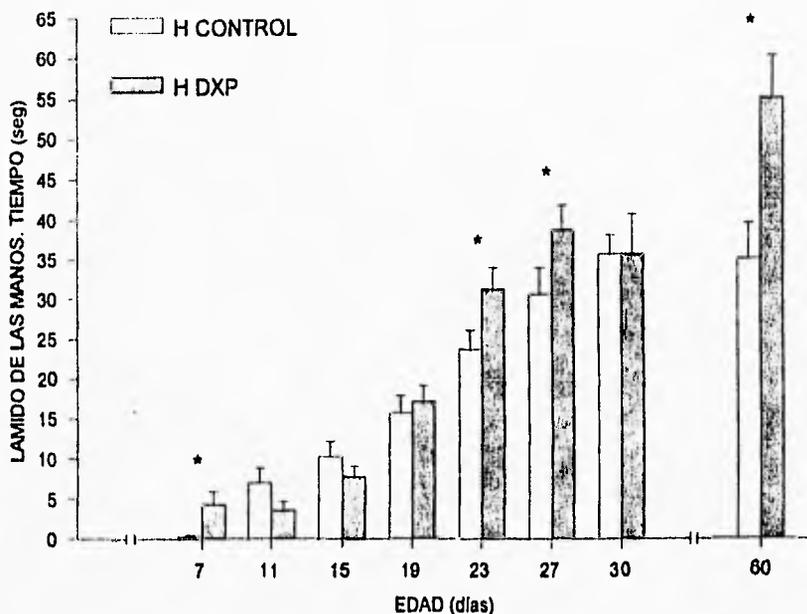


Fig. 11. Duración del lamido de las manos en ratas de los grupos HControl y HDXP. Obsérvese en ambos grupos el incremento gradual de la duración de este componente de autoaseo, y el aumento significativo del mismo en los animales del grupo HDXP en los días 7, 23, 27 y 60 de edad ($p < 0.05$) con respecto a sus controles.

Con respecto al lavado de la cara, los animales del grupo HDXP presentaron un incremento de este componente relacionado con la dieta $F(1,496)=6.978$, $p < 0.009$ y con la edad $F(7,496)=16.281$, $p < 0.0001$. Se encontraron efectos de interacción entre los factores $F(7,496)=12.795$, $p < 0.0001$. El análisis comparativo día a día entre los grupos experimentales a lo largo del

estudio, reveló incrementos significativos para los animales del grupo experimental en los días 7, 11 y 15 de edad ($p < 0.05$). Posteriormente para los días 23, 27 y 30 el grupo HControl mostró incremento en el monto del autoaseo significativamente, en relación al grupo experimental (Fig. 12).

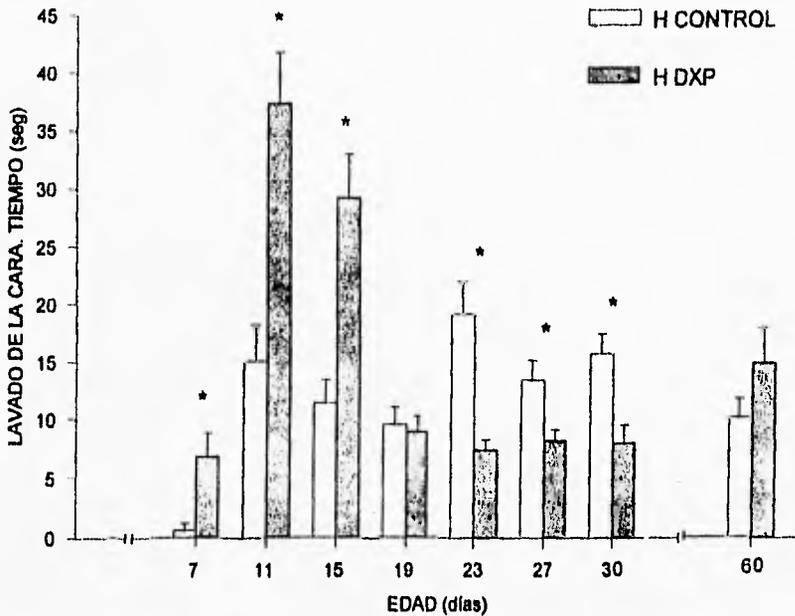


Fig. 12. Curso temporal de la duración del lavado de la cara con las manos en ratas control y experimentales durante el desarrollo. Nótese, que en los días 7, 11 y 15 de edad, los animales del grupo HDXP tienen un incremento en este componente del autoaseo ($p < 0.05$) con relación a sus testigos. En los días 23, 27 y 30 el incremento fue significativo para el grupo HControl.

Para el lavado de la cabeza, se encontraron incrementos significativos en los animales del grupo HDXP en cuanto al factor nutrición $F(1,496)=8.673$, $p < 0.003$ y al factor edad $F(7,496)=7.662$, $p < 0.0001$ con respecto a sus controles.

Asimismo, la interacción nutrición x edad no mostró diferencias significativas. La comparación día a día entre los grupos experimentales mostró incrementos en el lavado de la cabeza para el grupo experimental en los días 7 y 11 postparto. ($p < 0.05$), (Fig. 13).

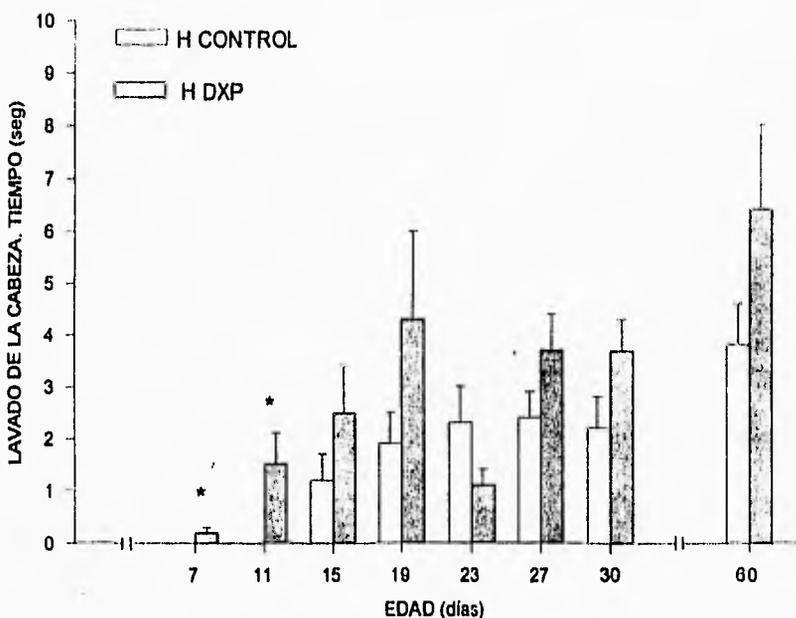


Fig. 13. Curso temporal de la duración del lavado de la cabeza con las manos en ratas control y experimentales durante el desarrollo. Nótese que sólo en los días 7 y 11 los animales del grupo HDXP tienen un incremento significativo de este componente del autoaseo ($p < 0.05$) con respecto a sus testigos. El resto del tiempo del estudio, sólo se observa una tendencia al incremento de la duración del lavado de la cabeza.

En cuanto al lamido del cuerpo, se mostró que los sujetos del grupo experimental, incrementaron el lamido corporal asociado a la dieta

$F(1,496)=18.709$, $p<0.0001$ y también a la edad $F(7,496)=17.310$ $p<0.0001$. La interacción entre los factores nutrición x edad no indicó diferencias significativas. Por otro lado la comparación día a día entre los grupos experimentales, mostró incrementos significativos ($p<0.05$) para el grupo HDXP en los días 11, 15, 19, 23 y 27 de edad con respecto a sus testigos (Fig. 14).

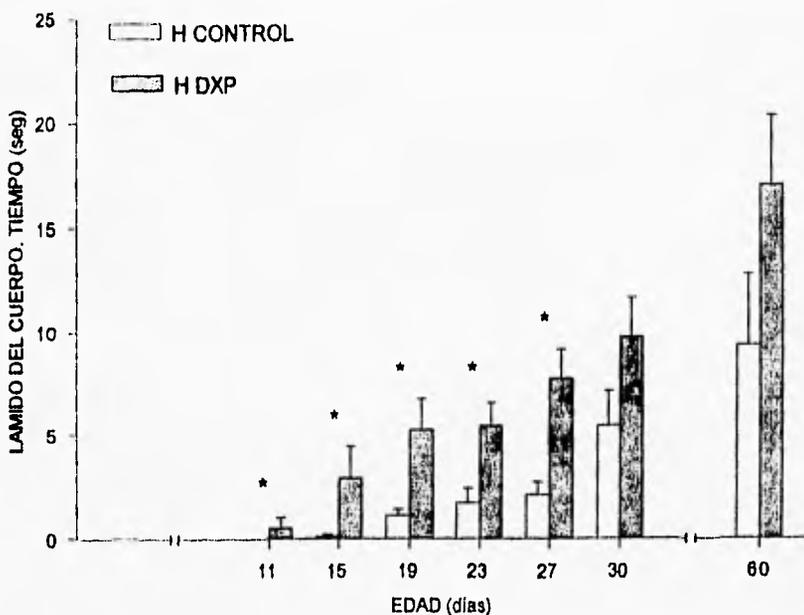


Fig. 14. Desarrollo de la duración del lamido del cuerpo de ratas control y experimentales durante la respuesta de autoaseo. Nótese, que el grupo HDXP, incrementó significativamente ($p<0.05$) este componente del autoaseo en los días 11, 15, 19, 23 y 27 postparto con relación a sus controles.

Con relación al lamido de las patas el grupo experimental mostró incrementos significativos asociados a la dieta $F(1,496)=17.578$, $p<0.0001$ y a la

edad $F(1,496)=2.958$, $p<0.005$. Se encontraron efectos de interacción entre los grupos nutrición x edad $F(7,496)=3.002$, $p<0.004$. La comparación día a día entre los grupos indicó que el grupo HDXP mostró incrementos significativos, en los días 7, 15, 23 y 27 postparto, ($p<0.05$) con relación a su grupo testigo (Fig. 15).

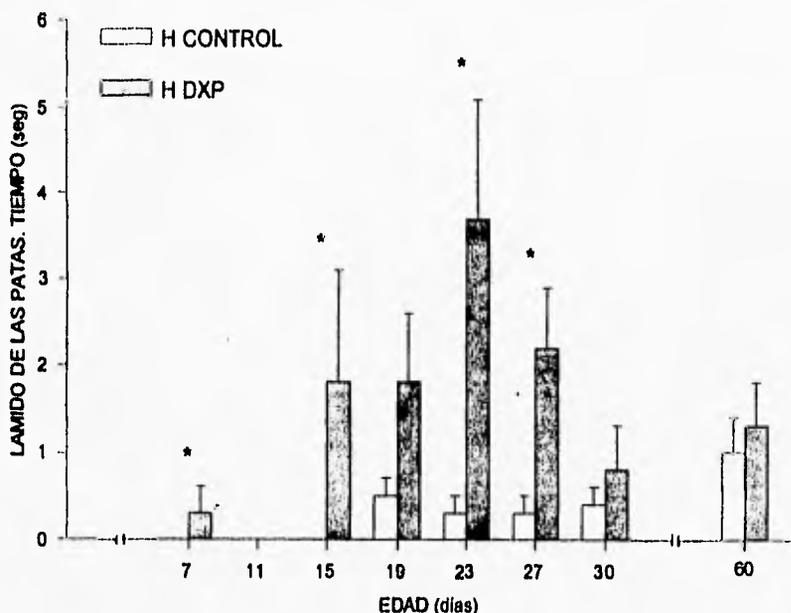


Fig. 15. Lamido de las patas en ratas HControl y HDXP durante el desarrollo. Los animales del grupo HDXP presentan un aumento significativo ($p<0.05$) en los días 7, 15, 23 y 27 postparto en este componente del autoaseo con respecto a sus controles.

Finalmente en cuanto al lamido de los genitales, los sujetos del grupo experimental, mostraron un incremento significativo asociado a la nutrición $F(1,496)=6.923$, $p<0.009$ y al factor edad $F(7,496)=2.714$, $p<0.009$. No se

encontraron efectos de interacción entre los factores. Por otra parte las comparaciones entre los grupos experimentales realizada día a día, mostraron que en los sujetos del grupo HDXP incrementaron significativamente ($p < 0.05$) el lamido de los genitales en los días 19 y 60 de edad comparadas con sus controles (Fig. 16).

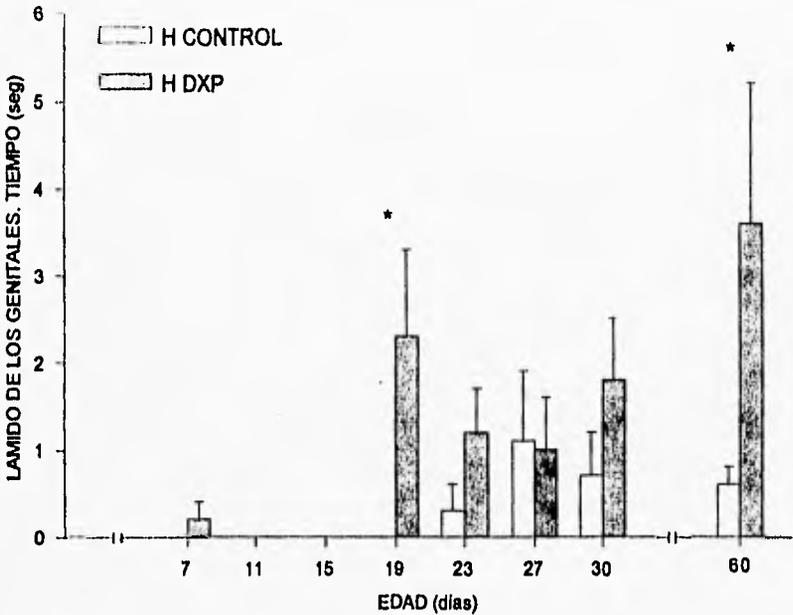


Fig. 16. Duración del lamido de los genitales en ratas HControl y HDXP. Obsérvese, que el grupo HDXP incrementó significativamente ($p < 0.05$) este componente del autoaseo en los días 19 y 60 de edad, con tendencias al incremento en el resto de los días del estudio con relación a sus testigos.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio indican que las crías provenientes de madres desnutridas durante el periodo neonatal, presentan un deterioro en su desarrollo físico, como lo muestra la tendencia a la reducción de su peso corporal, el retardo de 1 día para alcanzar la completa apertura de los conductos auditivos externos, la reducción en la talla, el deterioro en el crecimiento del pelo y la leve propensión a la infección.

Los estudios previos realizados en el área de los efectos transgeneracionales provocados por la desnutrición sobre el desarrollo de la talla corporal y la baja de peso, indican que en la rata se requieren alrededor de 11 generaciones para que el deterioro en estos parámetros desaparezca (Zamenhof y van Marthens, 1982). En cambio para el caso de las deficiencias transgeneracionales para funciones de gran plasticidad como son el aprendizaje y la conducta maternal, se requiere de al menos 3 generaciones para que estas deficiencias se atenúen o desaparezcan (Cowley y Griesel, 1964; Salas y cols., 1990).

Se propone que la disminución en el tiempo del amamantamiento de la madre desnutrida hacia sus crías, puede resultar en una posible desnutrición secundaria y por ende en una reducción del peso corporal y atraso en la apertura de los meatos auditivos y una tendencia al retardo en la apertura palpebral, tal como lo muestran los resultados aquí obtenidos

Con fundamento en el conocimiento disponible de que la maduración neural depende de factores epigenéticos como la estimulación sensorial, en este caso proveniente de la madre, bajo la forma de contacto físico: lamido, acarreo y calor disipado de ella misma y de que ésto permite un adecuado desarrollo neural, es de suponerse que la reducción de esta estimulación en las crías provoque efectos contrarios.

La restricción proteínica en la dieta antes y durante la preñez retarda el desarrollo de algunos órganos y procesos fisiológicos tales como los involucrados en la inmunocompetencia, debido a las alteraciones en el desarrollo de los órganos linfoides y de la reducción en la producción de inmunoglobulinas. La desnutrición establecida por largo tiempo en un grupo social, es posible que pueda afectar a las generaciones próximas a una generación desnutrida (Chandra, 1975), lo cual pudiera explicar la mayor incidencia de infecciones en el grupo experimental aquí estudiado.

Otro aspecto interesante derivado del presente estudio, concierne a los efectos transgeneracionales provocados en los progenitores por una variable epigenética nociva como en el caso de la desnutrición perinatal y sus factores asociados. Los resultados que aquí se muestran, indican que existe una cierta atenuación de los efectos transgeneracionales en el nado y el autoaseo de los sujetos del grupo HDXP, con respecto a sus progenitoras, en las que de manera consistente se han descrito severas alteraciones en la organización del substrato neural en la etapa perinatal, de la capacidad para generar corriente eléctrica y de

su función integrativa (ver Winick, 1979; Salas y cols., 1991; Morgane y cols., 1993).

Durante el desarrollo del nado se observa que la flotación persiste por más tiempo en el grupo HDXP. Por otra parte el nado circular y el nado en línea recta tardan más tiempo en presentarse. Resulta evidente de estos resultados que el patrón en el nado no se alteró pero la evolución en la maduración motora sí se modificó, evidenciándose lo anterior en los atrasos mencionados. Las estructuras neurales mayormente relacionadas con el reflejo de nado son la corteza sensitivomotora, el cerebelo y los núcleos vestibulares. Al respecto se tiene conocimiento de que la desnutrición neonatal, deteriora el desarrollo de las neuronas de la cuarta y sexta capas de la corteza motora primaria y de las áreas de asociación, así como la reducción en el número de sus conexiones sinápticas (Escobar, 1974; Bedi, 1980; Díaz-Cintra, 1994). Por otra parte se sabe que las células de Purkinje del cerebelo, también se dañan de manera significativa (Mc Connell y Berry, 1978). Las respuestas en el atraso del nado pudieran ser el reflejo de las alteraciones corticocerebelosas señaladas. Aunque los animales aquí empleados no son desnutridos en la primera generación, pero los efectos como se mencionó anteriormente, son difíciles de revertir en las generaciones posteriores.

La habilidad para erguir la cabeza por encima del agua en el grupo HControl ocurrió a partir del día 8, mientras que en el grupo HDXP se demoró hasta en 2 días, lo cual pudiera sugerir la presencia de una maduración diferida. Del mismo modo en el movimiento de los miembros anteriores el atraso fue

manifiesto en el grupo HDXP. De estudios previos se sabe que existe deterioro en la maduración de las células motoras piramidales cuando hay privación sensorial ambiental (Pascual, 1993); esto de algún modo pudiera parcialmente apoyar cómo el atraso en la maduración de todo el patrón de nado, se ve afectado por la reducción de la estimulación sensorial proporcionada por la madre durante la lactancia. En este sentido se ha mostrado que en madres desnutridas neonatalmente, se reduce la capacidad para mantener el nido en óptimas condiciones, así como el tiempo de amantamiento hacia las crías; se prolongan las latencias para el acarreo de los recién nacidos y el tiempo de autoaseo también se incrementa significativamente (Salas y cols., 1984). Es posible que en el corto plazo el retardo en el desarrollo físico de las crías, en la capacidad para nadar y el retardo en el desarrollo de la conducta de escape del agua hacia una plataforma, sean un reflejo del deterioro del aporte de alimento por parte de la madre y de su cuidado maternal hacia las crías recién nacidas.

Es posible suponer que si se considera que la alteración en el desarrollo físico y motor que se ve en el grupo HDXP va asociada al deterioro en el comportamiento de la madre, entonces las repercusiones en el largo plazo sobre diversas funciones serán de gran impacto. Dan apoyo a esta concepción el que las alteraciones asociadas a la desnutrición, se localizan principalmente en el desarrollo de las estructuras cerebrales de la esfera sensorial y su conexión con la motora (Salas y cols., 1994; Escobar y Salas, 1995).

En la conducta de autoaseo el patrón no se modificó sustancialmente en vista de que se caracterizó solo por su dirección cefalocaudal. Con la edad este

patrón se fue haciendo más complejo en sus componentes y en la frecuencia de sus accesos. El LM mostró incrementos en ambos grupos conforme aumentó la edad, principalmente en el grupo experimental como se esperaba. El LC aumentó durante los primeros 15 días en el grupo experimental y posteriormente se incrementó en el grupo HControl en los días 23 al 30, aunque no como en los niveles mostrados por el grupo HDXP. Esto pudiera explicarse en el sentido de que durante las primeras etapas, el autoaseo en la porción cefálica es más acentuado, ya que es en el LM y LC donde se inicia el patrón de autoaseo. Los resultados en el incremento del monto de autoaseo del LM, LCBZ, LCPO y LGNT en ambos grupos fueron proporcionales a la edad, siendo mayor en el grupo experimental. El LCPO es consistente con los resultados esperados en la mayor parte del estudio. El LMPT y LGNT fue mínimo en el grupo HControl pero no así en el grupo HDXP, en donde además se encontró predominancia del LMPT entre los días 15 al 27 postparto. Cabe destacar que el LMPT según lo observado, casi siempre siguió al rascado de alguna parte del cuerpo y que varios autores que han descrito el autoaseo no lo presentan como parte de él (Richmond y Sachs, 1980). Pudiera ser que el lamido de esta porción corporal fuera hasta cierto punto más independiente del autoaseo descrito (Colbern y Gispén, 1988), aunque como se comentará más adelante como resultado de la hipermotividad la defecación fue más constante y por ende la limpieza de las patas fue necesaria. LGNT, la diferencia es significativa en el día 19 y posteriormente en el día 60, esto nos da indicio de que la hipermotividad pudiera ser la causa de la predominancia de autoaseo en el grupo HDXP principalmente en la última edad ya que si se observa el tiempo empleado para esta actividad en la gráfica del valor medio del autoaseo se incrementa sustancialmente, principalmente si se toma en cuenta que 29 días

previos a esta última prueba los animales no fueron manipulados lo cual pudo representar momentáneamente una experiencia novedosa. Tampoco se puede descartar la posibilidad de incremento de autoaseo por influencia de la madurez sexual de los individuos que es de suma importancia para la socialización de los individuos (Moore, 1984).

El autoaseo se ha considerado como una medida sensible para evaluar la exploración hacia cambios relacionados con la edad, o con la adaptación conductual al estrés asociado a la novedad (Colbern y Gispen, 1988). Estudios previos realizados en este laboratorio han mostrado que ratas desnutridas durante el periodo neonatal, muestran hiperactividad que se manifiesta por respuestas de sobresalto exageradas al ruido, a la novedad y por incremento en la tasa de defecación (Salas y Cintra, 1979). De otros trabajos se sabe que la respuesta del autoaseo al estrés es mayor en ratas adultas que en jóvenes y que los sistemas sensitivos opioides, así como el sistema dopaminérgico son cruciales en la inducción del incremento de aseos producido por el estrés. De manera general el aumento en el autoaseo podría explicarse en relación a una respuesta de hiperactividad preponderante en los animales HDXP, inducida por alteraciones en la integración de los mecanismos de control (eje hipotálamo-hipófisis-adrenal), así como la presencia del ACTH relacionado con el sistema sensitivo-opioide (Gispen y cols., 1988). Se considera que el aseos excesivos inducidos por el ACTH, parece representar una respuesta del comportamiento al estrés y que probablemente esta conducta puede contribuir a la restauración de la homeostasis (Kametani en Colbern y Gispen, 1988). Por otra parte es posible que el manejo de los animales, repetido por la misma persona a lo largo del estudio

reduzca la liberación de ACTH y la respuesta de corticosterona (estrés) eliminándose así posibles interferencias por la manipulación.

En etapas gestacionales el sustrato neural inicia su desarrollo de una manera gradual. Así como regla general las neuronas grandes (macroneurogénesis) son producidas antes que las pequeñas (microneurogénesis) en la misma región del sistema nervioso. La macroneurogénesis es posible que se relacione con las funciones que tempranamente requerirá el recién nacido para su sobrevivencia. Posteriormente, la microneurogénesis se lleva a cabo principalmente durante el periodo posnatal en donde el desarrollo especializado del encéfalo se relaciona con funciones más complejas que involucran amplios mecanismos de integración. Las neuronas que se desarrollan más tardíamente son las células granulares o las neuronas de circuito local, la producción de células granulares continúa aún después del nacimiento como las relacionadas con los bulbos olfatorios, cerebelo, hipocampo (células granulares del giro dentado), tallo cerebral y células granulares de la corteza cerebral. El nado como reflejo es una conducta que se aprecia desde muy temprana edad pero los componentes que aquí se muestran, van modificándose de acuerdo a la maduración que se va dando a nivel de áreas corticales de asociación con el cerebelo, como aquellas que modulan la actividad de movimiento. El autoaseo por otra parte se manifiesta durante el desarrollo más tardíamente en relación al nado y en principio se muestra como un reflejo pero posteriormente se va modificando, mostrando un patrón más complejo que involucra a regiones asociadas con actividades volitivas; posteriormente la maduración sexual también influye en el desarrollo de éste. El concepto de macro

y microneurogénesis aporta indicios sobre el cómo ocurre el atraso en la maduración del desarrollo físico y el retardo en la presentación de los distintos parámetros evaluados en el nado. En el caso del autoaseo su incremento a distintas edades podría sugerir la presencia de varios mecanismos de integración relacionados con esta conducta, que se pudieron haber desarrollado heterocrónicamente de manera acentuada como resultado de una posible desnutrición secundaria.

Estudios recientes llevados a cabo en este laboratorio, indican que empleando el mismo modelo de desnutrición que el utilizado en este estudio, los diámetros nasooccipital, uroanal y longitud de la tibia se encuentran significativamente reducidos en animales alimentados por madres desnutridas solo durante el periodo neonatal (Torrero y cols., 1995). Estos trabajos y los resultados aquí descritos, se relacionan entre sí ya que en ambos casos los recién nacidos de madres que fueron desnutridas perinatalmente, no deberían mostrar alteraciones en su función cerebral dado que sus madres ya se encontraban bien alimentadas. Sin embargo, el hecho de que sí las presenten, sugeriría que las alteraciones en la expresión de la conducta de las crías, pudieran relacionarse con las severas deficiencias en el comportamiento maternal de sus progenitoras. No obstante lo anterior, será necesario recurrir a la evaluación de otros parámetros funcionales de distinta plasticidad neuronal de las crías provenientes de madres neonatalmente desnutridas (capacidad de exploración, aprendizaje, habituación, etc.), para jerarquizar los niveles de recuperación y a la vez saber si otros factores diferentes al deterioro de la

conducta maternal, podrían tener un efecto sobre la función plástica cerebral asociada a la desnutrición perinatal.

Finalmente otro aspecto relevante derivado de los resultados del presente estudio, se relaciona con las alteraciones en el proceso filiativo entre los sujetos del grupo HDXP y sus madres correspondientes. En efecto, las alteraciones en el comportamiento de las madres desnutridas durante el periodo neonatal que se han descrito en estudios previos (Salas y cols., 1984), de una reducida permanencia en el nido, menor tiempo del amamantamiento, menor lamido de sus crías y del acarreo de las mismas hacia el nido, son reveladoras de un marcado desinterés de parte de la madre que interfiere con el establecimiento del proceso filiativo con su camada. Aunque este proceso es multidependiente, se sabe que el contacto físico que se establece entre la madre y sus crías, promueve la estimulación termotáctil regulando así las respuestas endócrinas del animal en el desarrollo (Schanberg y cols., 1978; Levine y Stanton, 1984; Stanton y cols., 1987).

La separación predestete de las crías recién nacidas de la madre, su exposición a un ambiente novedoso, la exposición a la hipertermia ambiental, etc., invariablemente resultan en un incremento en el nivel de los corticoides suprarrenales circulantes y un descenso en los niveles de la hormona de crecimiento (Zarrow y cols., 1966; Levine y Mullins, 1968; Erp y cols., 1994). Estos resultados y los obtenidos del presente estudio, son congruentes en el sentido de que en ambos se interfiere con el proceso de filiación a través del deterioro de la interacción madre-cría. Así, el deterioro en el desarrollo físico del grupo HDXP,

podiera también explicarse por la interferencia en el contacto físico termotáctil madre-crías, que es importante para regular las respuestas del eje hipotálamo-hipofisiario y la liberación de la hormona del crecimiento, los corticoides suprarrenales y otras hormonas hipofisiarias, (Herbert y Carrillo, 1982; Herbert y cols., 1993). Esta posibilidad requerirá de la cuantificación de las hormonas circulantes y de la manipulación del contacto físico madre-crías, para definir su importancia en el desarrollo físico, neural y conductual del recién nacido.

CONCLUSIONES

1. El retardo en el desarrollo reflejo de las crías del grupo HDXP, va asociado a una tendencia a la baja del peso corporal y retraso en la apertura de los conductos auditivos externos.
2. La progenie de madres desnutridas durante el periodo neonatal, muestra alteraciones en el desarrollo de las conductas de nado y de autoaseo. El nado aunque no se vió alterado en su secuencia de desarrollo, sí mostró retraso en la maduración de sus componentes. La conducta de autoaseo, de manera general mostró un incremento en su monto en el grupo experimental.
3. Las deficiencias físicas y funcionales evidenciadas por la maduración atrasada de la conducta de nado y el incremento del autoaseo en las crías recién nacidas del grupo HDXP, aunque con cierto grado de atenuación en relación a la madre desnutrida, parecen relacionarse con las alteraciones en el cuidado que ésta les proporciona durante el periodo de la lactancia.
4. Los resultados del presente estudio aportan información con respecto al impacto provocado por la desnutrición perinatal sobre la interacción entre la madre lactante y su progenie.
5. Aún cuando no se realizaron estudios en la citoarquitectura cerebral de los organismos estudiados, se puede sugerir que las alteraciones en el desarrollo de

las distintas pautas de movimiento, pudieran relacionarse con las alteraciones en el desarrollo neuronal de las estructuras del SNC que participan en su regulación.

6. Estos resultados pudieran ser relevantes para el conocimiento de la relación filial madre-crias que desempeña un papel relevante para el desarrollo de la conducta del animal adulto.

PERSPECTIVAS

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, son varias las formas en las que éste podría continuarse:

1. Mediante el empleo de parámetros conductuales de mayor plasticidad que la conducta motora, como la capacidad exploratoria, la habituación, el aprendizaje, etc., podría analizarse si los sujetos del grupo HDXP, presentan disminuidas sus capacidades para adaptar su conducta a las demandas medioambientales. Es factible que este tipo de estudio, permitiera identificar una posible jerarquía de los efectos en los parámetros conductuales, dependiendo de la magnitud del proceso integrativo que los determina. En otras palabras, que mientras más elemental es el parámetro conductual que se evalúa, la recuperación funcional parece ser mayor que en el caso de una situación contraria.

2. Considerando que las crías provenientes de madres desnutridas durante el periodo neonatal, reciben menor atención maternal incluyendo el lamido anogenital, sería posible indagar primero si ese patrón conductual muestra alteraciones y enseguida, analizar distintos parámetros de la maduración sexual de las crías. Al respecto podría analizarse en los sujetos HDXP, la apertura vaginal, el peso ovárico, el desarrollo folicular y las características del ciclo estral.

3. Mediante el empleo del análisis morfométrico (técnicas de Golgi-Cox y rápida de Golgi), en poblaciones de neuronas involucradas en el substrato neural que

participa en la regulación del nado y del autoaseo, cuantificar los árboles dendríticos y el soma neural que se correlacionen con las alteraciones en la conducta motora de los sujetos HDXP. Es posible que la evaluación morfométrica mostrará alteraciones en el crecimiento de las neuronas piramidales de la V capa de la corteza motora, de las células de Purkinje y de las neuronas de los núcleos vestibulares, que participan en el control del movimiento.

4. Otro enfoque posible, sería el evaluar en los sujetos del grupo HDXP la respuesta emocional ante la exposición a un ambiente novedoso y/o la respuesta a un estímulo sorpresivo. Varios estudios establecen que la desnutrición neonatal asociada al deterioro de la conducta maternal, incrementa en las crías la respuesta emocional ante distintos factores estresantes. Sería posible que mediante la cuantificación de la exploración horizontal, vertical, del número de bolos fecales depositados, de las manchas de orina y de la duración de la inmovilización de las crías ante un estímulo sorpresivo, los sujetos del grupo HDXP mostraran mayor emotividad en comparación con sus testigos.

REFERENCIAS

ALTMAN, J., Sudarshan, K. y Das, G. D. The influence of nutrition on neural and behavioral development. II. Growth of body and brain in infant rats using different techniques of undernutrition. *Dev. Psychobiol.*, 4: 55-70, 1971.

ANOKHIN, P. K. Systemogenesis as a general regulator of brain development. *Progr. Brain Res.* 9: 54-86, 1964.

BASS, N. H., Netsky, M. G. y Young, E. Effect of neonatal malnutrition on developing cerebrum. II: Microchemical and histologic study of myelin formation in the rat. *Arch. Neurol.*, 23: 289-313, 1970.

BEDI, K. S., Thomas, Y. M., Davies, C. A. y Dobbing, J. Synapse-to-neuron ratios of the frontal and cerebellar cortex of 30-day-old and adult rats undernourished during early postnatal life. *J. Comp. Neurol.*, 193: 49-56, 1980.

BERBEL, P., Guadaño-Ferraz, A., Angulo, A. y Cerezo, J. R. Role of thyroid hormones in the maturation of interhemispheric connections in rats. *Behav. Brain Res.*, 64: 9-14, 1994.

BOLLES, R. C., Grooming behavior in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 53: 306-310, 1960.

BROUETTE-LAHLOU, I., Vernet-Maury, E. y Chanel, J. Is rat-dam licking behavior regulated by pup's preputial gland secretion?. *Anim. Learn. Behav.*, 19: 177-184, 1991.

CALLISON, D. A. y Spencer, J. W. Effect of chronic undernutrition and/or visual deprivation upon the visual evoked potentials from the developing rat brain. *Dev. Psychobiol.*, 1:196-204, 1968.

CALIXTO, B., Torrero, C., Regalado, M. y Salas M. Alteraciones en el desarrollo del área anogenital provocadas por la desnutrición y la estimulación táctil neonatales en la rata hembra. Memoria del II Congreso Nacional de Biología del Desarrollo. O12. 1995.

CHANDRA, R. K. Antibody formation in first and second generation offspring of nutritionally deprived rats. *Science*, 190: 289-290, 1975.

CHANDRA, R. K. Nutrition is an important determinant of immunity in old age. En: Prinsley, D. M., Sandstead, H. H. (Eds.). *Nutrition and aging*. New York, 1990. pp. 231-234.

CINTRA, L., Díaz-Cintra, S., Galván, A. y Morgane, P. J. Circadian rhythm of sleep in normal and undernourished rats. *Bol. Estud. Méd. Biol. Méx.*, 36: 3-17, 1988.

COLBERN, D. L. y Gispen, W. H. (Ed.) Neural mechanisms and biological significance of grooming behavior. *Ann. N. Y. Acad. of Sci.*, 525. pp. 438. 1988.

COWLEY, J. J. y Griesel, R. D. Low protein diet and emotionality in the albino rat. *J. Genet. Psychol.*, 104: 89-98, 1964.

CRAGG, B. G. The development of cortical synapses during starvation in the rat. *Brain*, 95: 143-150, 1972.

DÍAZ- CINTRA, S., Garcia-Ruiz, M., Corkidi, G. y Cintra, L. Effects of prenatal malnutrition and postnatal nutritional rehabilitation on CA3 hippocampal pyramidal cells in rats of four ages. *Brain Res.*, 662: 117-126, 1994.

DOBBING, J. Vulnerable period of brain development. En : Lipids, Malnutrition and the Developing Brain. Elsevier. *Excerpta Medica*. North Holland. Amsterdam. 1972. pp. 9-29.

ERP, A. M. M. van, Kruk, M. R., Meelis W. y Willekens-B, D. C. Effect of environmental stressors on time course, variability and form of self grooming in the rat: handling, social contact, defeat, novelty, restraint and fur moistening. *Behav. Brain Res.*, 65: 47-55, 1994.

ESCOBAR, A. Cytoarchitectonic derrangement in the cerebral cortex of the undernourished rat. En: Symposia of the Swedish Nutrition. Foundation XII. Early malnutrition and mental development. J. Cravioto, L. Hambraeus, B. O. Vahlquist (Eds.). Almquists Wiksell, (Sweden) UPPSALA. 55-60, 1974.

ESCOBAR, C. y Salas, M. Ameliorating effects of early sensory stimulation on the behavior of adult rats underfed during the lactating period. *Bol. Estud. Méd. Biol. Méx.*, 35: 195-202, 1987.

ESCOBAR, C. y Salas, M. Neonatal undernutrition and amygdaloid nuclear complex development: An experimental study in the rat. *Exp. Neurol.*, 122: 311-318, 1993.

ESCOBAR, C. y Salas, M. Dendritic branching of claustral neurons in neonatally undernourished rats. *Biol. Neonat.*, 68: 47-54, 1995.

FRANKOVÁ, S. Effect of protein-calorie malnutrition on the development of social behavior in rats. *Dev. Psychobiol.*, 6: 33-43, 1973.

GISPEN, W. H., Colbern, D. L. y Spruijt, B. M. Molecular transduction mechanisms in ACTH-induced grooming. *Psychopharmacol.*, 4: 213-231, 1988.

GRIFFIN, W. S. T., Woodward, D. J. y Chandra, R. Malnutrition-induced alterations of developing Purkinje cells. *Exper. Neurol.*, 56: 298-311, 1977.

GUBERNICK, D.J. y Alberts, J. R. Maternal licking of young: resource exchange and proximate controls. *Physiol. Behav.*, 315: 593-601, 1983.

HANNIGAN, J. H., Blanchard, B. A., Riley, E. P. Altered grooming responses to stress in rats exposed prenatally to ethanol. *Behav. Neur. Biol.*, 47: 173-185, 1987.

HERBERT, D. C. y Carrillo, A. J. The hypophyseal-adrenal axis in the protein-calorie malnourished rat. *Horm. Metab. Res.*, 14: 205-207, 1982.

HERBERT, D. C., Vashiro, T., Muraki, T., Okano, T., Hattori, A. y Susuki, T. Quantitative morphological analysis of the pituitary gland in protein-calorie malnourished rats. *Anat. Rec.*, 235: 121-125, 1993.

JOLLES, J., Rompa-Barendregt, J. y Gispen, W. H. Novelty and grooming behavior in the rat. *Behav. Neur. Biol.*, 25: 563-575, 1979.

LEAH, J., Allardyce, H. y Cummins, R. Evoked cortical potentials correlates of rearing environment in rats. *Biol. Psychol.*, 20: 21-29, 1985.

LEVINE, S. y Mullins, R. F. Hormones in infancy. En: G. Newton y S. Levine (Eds.). *Early Experience and Behavior*. Ch. C. Thomas. Publ. 1968. pp.168-197.

LEVINE, S. y Stanton, M. E. The hormonal consequences of mother-infant contact in primates and rodents. En: C.C. Brown (Ed.) *The many facets of Touch*. Skilman, N. J: Johnson & Johnson. 1984. pp. 51-58.

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

LEWIS, P. D., Balázs, R., Patel, A. J. y Johnson, A. L. The effect of undernutrition in early life on cell generation in the rat brain. *Brain Res.*, 83: 235-247, 1975.

LORENZANA-JIMÉNEZ, M. y Salas, M. Effects of neonatal exposure to paint thinner on the development of swimming in rats. *Neurobehav. Toxicol.*, 2: 1-5, 1980.

LORENZANA-JIMÉNEZ, M. y Salas, M. Efectos de los xenobióticos sobre el desarrollo del sistema nervioso. En: M. Salas (Ed.). *Ontogenia Neural: Aspectos Comparativos y Mecanismos de Regulación*. SMCF/UNAM. 1991, 215-232.

MC CONNELL P. y Berry, M. The effect of refeeding after neonatal starvation on Purkinje cell dendritic growth in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 178: 759-772, 1978.

MOORE, C. L. y Rogers, S. A. Contribution of self-grooming to onset the puberty in male rats. *Dev. Psychobiol.*, 17: 243-253, 1984.

MOORE , C. L. y Chadwick-Dias, A. M. Behavioral responses of infant rats to maternal licking: variations with age and sex. *Dev. Psychobiol.*, 19: 427-438, 1986.

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

MOUREK, J., Himwich, W. A., Myslivecek, J. y Callison, D. A. The role of nutrition in the development of evoked cortical responses in rat. *Brain Res.*, 6: 241-251, 1967.

MULINOS, M. G. y Pomerantz, L. Pseudo-hypophysectomy. A Condition resembling hypophysectomy produced by malnutrition. *J. Nutr.*, 19: 493-504, 1940.

NEVILLE, H. E. y Chase, H. P. Undernutrition and cerebellar development. *Exper. Neurol.*, 33: 485-497, 1971.

PASCUAL, R., Fernández, V., Ruíz, S. y Kujis, R. O. Environmental deprivation delays the maturation of motor pyramids during the early postnatal period. *Ear. Hum. Dev.*, 33: 145-155, 1993.

PURVES, D. y Lichtman, J. W. Principles of Neural Development, Chapter 14. The Development of Behavior. Sinauer Assoc. Inc. USA. 1985. pp. 329-355.

REGALADO, M. Alteraciones de la conducta maternal en ratas neonatalmente desnutridas. Tesis de licenciatura. Escuela de Biología. Universidad Autónoma de Puebla, 1993.

RICHMOND, G. y Sachs, B. D. Grooming in Norway rats: The development and adult expression of a complex motor pattern. *Behavior*, 75: 82-95, 1980.

ROELING, T. A. P., Veening, J. G., Peters, J. P. W., Vermelis, M. E. J. y Nieuwenhuys. Efferent connections of the hypothalamic "grooming area" in the rat. *Neurosci.*, 56: 199-225, 1993.

RUIZ- MARCOS, A., Sala, J. y Álvarez. R. Effect of specific and non-specific stimuli on the visual and motor cortex of the rat. *Brain Res.*, 170: 61-69, 1979.

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

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

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

SALAS, M. y Cintra, L. Development of the electrocorticogram during starvation in the rat. *Physiol. Behav.*, 14: 589-593, 1975.

SALAS, M., Díaz, S. y Cintra, L. Thyroid and nutritional influences on electrocortical activity development. En: G. D. Grave (Ed.). *Thyroid Hormones and Brain Development*. New York. Raven Press. 1977. pp. 255-269.

SALAS, M y Cintra, L. Undernutrition and novelty responses. Influence of early food restriction on the responsiveness to novel stimuli in adult rats. *Bol. Estud. Méd. Biol., Méx.*, 30: 201-204, 1979.

SALAS, M. Effects of early malnutrition on dendritic spines of cortical pyramidal cells in the rat. *Dev. Neurosci.*, 3: 109-117, 1980.

SALAS, M., Torrero, C. y Pulido, S. Long-term alterations in the maternal behavior of neonatally undernourished rats. *Physiol. Behav.*, 33: 273-278, 1984.

SALAS, M., Torrero, C. y Pulido, S. Efectos de la desnutrición neonatal sobre el desarrollo del núcleo reticular talámico: un estudio de Golgi en la rata. *Bol. Estud. Méd. Biol. Méx.*, 33: 3-12, 1985.

SALAS, M., Torrero, C. y Pulido, S. Undernutrition induced by early pup separation delays the development of the thalamic reticular nucleus in rats. *Exp. Neurol.*, 93: 445-447, 1986.

SALAS, M., Torrero, C., Pulido, S. y Pérez, H. Alteraciones a largo plazo en la conducta maternal de ratas desnutridas durante el periodo neonatal. *Bol. Estud. Méd. Biol., Méx.* 35: 3-9, 1987.

SALAS, M., Torrero, C., y Rosales, A. Responsividad maternal de ratas desnutridas neonatalmente. Efecto de partos sucesivos. Memoria del XXXIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. C 136, 1990.

SALAS, M., Pulido, S., Torrero, C. y Escobar, C. Neonatal undernutrition and self-grooming development in the rat: long term effects. *Physiol. Behav.*, 50: 567-572, 1991.

SALAS, M., Torrero, C., Regalado, M., Martínez-Gómez, M. y Pacheco, P. Dendritic arbor alterations in the medial superior olivary neurons of neonatally underfed rats. *Acta Anat.*, 151: 180-187, 1994.

SALAS, M., Pulido, S., Torrero, C., Regalado, M. y Loranca, A. Hair growth in neonatally undernourished rats. *Bol. Estud. Med. Biol. Méx.*, (En prensa), 1995.

SCHANBERG, S. M., Evoniuk, G. y Kühn, C. M. Tactile and nutritional aspects of maternal care: specific regulators of neuroendocrine function and cellular development. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 175: 135-146, 1978.

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

ESTA TESIS HA SIDO
SUIV RE LA BIBLIOTECA

SCHAPIRO, S. y Vukovich, K. R. Early experience effects upon cortical dendrites: a proposed model for development. *Science*, 167: 292-294, 1970.

SIREVAAG, A. M. y Greenough, W. T. A multivariate statistical summary of synaptic plasticity measures in rats exposed to complex, social and individual environments. *Brain Res.*, 441: 386-392, 1988.

SMART, J. L. Undernutrition, maternal behavior and pup developmental en: Elwood, R. W. (Ed.) Parental behavior of rodents. New York, John Wiley and Sons, 1983, pp 205-234, 4.

STANTON, M. E., Wallstrom, J. y Levine, S. Maternal contact inhibits pituitary-adrenal stress responses in preweanling rats. *Dev. Psychobiol.*, 20: 131-145, 1987.

TORRERO, C., Loranca, A., Regalado, M., Calixto, B. y Salas, M. Desarrollo físico de ratas provenientes de madres desnutridas en el periodo neonatal. Memoria del XXXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. C81, 1995.

WIMERSMA Greidanus, Tj. B. van y Maigret, C. Differential role of the periaqueductal gray in the grooming inducing effect of neuropeptides. *Neurosci. Res. Comm.*, 11: 145-153, 1992.

WINICK, M. Malnutrition and mental development. En: Winick, M. (Ed.) Nutrition pre-and Postnatal Development. Plenum Press., (New York, Londres). 1979. pp. 41-59.

ZAMENHOF, S. y van Marthens, E. Chronic undernutrition for 10 generations differential effects of brain and body development among neonatal rats. *Nutr. Rep. Int.*, 26: 703-709, 1982.

ZARROW, M. X., Haltmeyer, G. C., Denenberg, V. H. y Thatcher, J. Response of the infantile rat to stress. *Endocrinology*, 79: 631-634, 1966.