

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



**EFFECTOS DE LA ISQUEMIA UTERINA EN EL ULTIMO TERCIO DE
LA GESTACION SOBRE EL DESARROLLO PRENATAL
DE RATAS**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA

PRESENTA

ANA BERTHA RODRIGUEZ MASEDO

ASESOR: M.V.Z. JORGE HERNANDEZ GOBORA

GUADALAJARA, JALISCO, 1986

A MIS PADRES:

Por su orientación y estímulo a todas mis decisiones que hoy han comenzado a dar fruto y porque solo a ellos como autores de mi vida les doy las gracias y les dedico con cariño este trabajo con la alegría de haberles podido proporcionar esta primera satisfacción.

CON AGRADECIMIENTO Y RESPETO A:

M.V.Z. Jorge Hernández Gobora.

M. en G. Joaquín García Estrada.

Por su colaboración en el desarrollo de esta tesis.

A MIS AMIGOS:

Miguel, Nony, y Paty gracias por su ayuda y apoyo para seguir adelante.

A LA UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA Y MAESTROS:

Por su enseñanza y orientación.

Mi eterno agradecimiento a las Familias:

Peña Ramos

y

Ramos Huesías.

Con cariño a mis hermanos:

Elizabeth, Maury, Rigoberto y

Emilia Judith.

*Gracias a todas las perso
nas que de alguna forma -
colaboraron para la elabo
ración de este trabajo.*

CONTENIDO

	Página.
I.- INTRODUCCION.	1
a) Planteamiento del problema.	8
b) Hipótesis	9
c) Objetivos.	10
II.- MATERIAL Y METODOS.	11
a) Modelo experimental.	11
III.- RESULTADOS.	15
IV.- DISCUSION.	21
V.- CONCLUSIONES	27
VI.- RESUMEN	28
VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	29

"EFECTOS DE LA ISQUEMIA UTERINA EN EL ULTIMO TERCIO DE LA
GESTACION SOBRE EL DESARROLLO PRENATAL DE RATAS".

I.- INTRODUCCION.

La isquemia es una alteración circulatoria que consiste en la interrupción prolongada del flujo sanguíneo, sus causas pueden ser; espasmos arteriales, compresiones sobre las arterias, trombos, émbolos, reducción de la luz arterial esta última causada por procesos degenerativos de las paredes como lesiones arterioescleróticas. Como consecuencia de este fenómeno se producen alteraciones en la nutrición de los tejidos irrigados por las arterias afectadas.

Cuando la interrupción en la circulación se produce en una arteria terminal, el infarto o la gangrena son el resultado inmediato si la oclusión es completa. Los procesos tisulares se manifiestan de diferente forma en problemas crónicos en los cuales se produce degeneración grasa, atrofia por fibrosis cicatrizal y otros cambios como consecuencia de la isquemia.

Cuando la arteria ocluida no es terminal, la circulación en el área irrigada por ésta se mantiene debido a que normalmente existen anastomosis intervasculares que derivan parte del volumen sanguíneo que acarrearán hacia las áreas con aporte disminuido, además se produce una respuesta del tejido que se manifiesta por la proliferación de nuevos vasos sanguíneos (1).

Independientemente de la etiología de la isquemia, se altera la funcionalidad del órgano afectado en diferentes grados debido a la interrupción del aporte de nutrientes, - disminución de los niveles de oxígeno y efectos tóxicos provocados por la acumulación de productos metabólicos y residuos celulares (2).

Algunas veces este trastorno se produce en hembras -- gestantes y se desencadenan efectos múltiples en el feto, - si esto ocurre en última etapa de la gestación los efectos son más severos debido a que las necesidades de azúcares, - oxígeno aminoácidos y otros elementos son mayores ya que en este período existe una aceleración en el desarrollo fetal, de esta manera cualquier alteración en el aporte de nutrientes ocasiona una deprivación en el producto que se manifiesta tanto al nacimiento como durante el desarrollo y es más notable cuando la especie afectada tiene un período gestacional corto como sucede en la rata que es de 21 días (2,3) la isquemia uterina produce los efectos de una desnutrición sobre el metabolismo de dicho órgano, así como en la placenta (3).

La placenta es un órgano capaz de múltiples funciones entre ellas el transporte de diversos compuestos en ambas - direcciones, además de efectuar una selección rigurosa de - todos los compuestos, permite el intercambio de nutrientes - y productos de excreción entre la sangre fetal y la sangre

materna e interviene en la síntesis de algunos compuestos como la fructosa (5). La nutrición fetal depende mucho de la función placentar normal y ésta a su vez está condicionada a un aporte sanguíneo adecuado hacia el útero.

El útero se abastece por las arterias uterinas izquierda y derecha así como por las respectivas ramas de la arteria útero-ovárica y una rama de la arteria pudenda interna (6).

Al principio de la gestación el embrión se nutre por la llamada leche uterina, que es un producto del epitelio endometrial glandular formado por abundantes mucopolisacáridos esta secreción es necesaria para la formación de las primeras estructuras membranales del embrión, lo cual sucede en los primeros 7 días, después continúa la diferenciación de las membranas embrionarias que dan origen a los diferentes sistemas de compartimientos y órganos como vesículas cerebrales, corazón, órganos de la vista, olfato, formación de los conductos hepáticos y pancreáticos, el hígado, la tiroides, timo y el sistema vascular inclusive las venas hepáticas, vitelinas y umbilicales, dicha diferenciación ocurre en el orden descrito.

Después inicia la maduración de los órganos, la glándula pituitaria inicia su control sobre otras glándulas endocrinas, de esta manera las suprarrenales empiezan a regular-

la producción de glucógeno hepático (1-4).

En las diferentes especies animales frecuentemente se producen trastornos en el crecimiento prenatal de las crías por mala nutrición de la madre, ya sea antes y/o durante el período de la gestación. Debido a que no se han valorado muchos de los efectos de la desnutrición materna sobre los productos tales como; bajo peso, inmadurez del sistema respiratorio, incapacidad adaptativa y alteraciones motoras, entre los principales, es común este problema en la mayoría de las explotaciones animales que se manejan en forma inadecuada ya que no se concede la debida importancia al establecimiento de dietas especiales para madres gestantes (7-9).

Estudios realizados al respecto indican que una restricción de proteína en la dieta materna o la falta de un aminoácido esencial antes de la implantación en la rata (día 10) produce reabsorciones tempranas debido a la mala implantación y a un deficiente desarrollo de la placenta (10,11).

Cuando la restricción sucede entre los días 13-18 de la gestación se incrementa substancialmente el número de abortos y de nacidos muertos, así mismo hay una disminución de peso cerebral, peso corporal y cantidad de células en el cerebro con retardo en el desarrollo intelectual, y estas alteraciones se pueden incrementar si se alarga el periodo-

de restricción (12-15).

También se ha reportado una eficiencia alimenticia disminuida en crías de madres a las que se les restringió el -- alimento durante la gestación y en la lactancia consumieron -- mas alimento por kilogramo de peso corporal. Por otra parte, se estudió la progenia de ratas que hablan sido parcialmente deprivadas de alimento tanto durante la gestación como en la lactancia y presentaron pobre retención de nitrógeno mucho -- después de la rehabilitación nutricional (12,13,18,19).

La restricción proteica de ratas afecta el contenido -- de lípidos cerebrales, disminuye la cantidad de cerebrósidos y proteolípidos, lo que trae consigo un retardo en la forma -- ción de mielina (13).

En otros estudios se ha reportado que la restricción -- calórica y proteica durante el embarazo produce retardo en -- el crecimiento corporal con disminución del peso del cerebro así como el índice de división celular por lo que se reduce -- el número final de células en el sistema nervioso (10).

Estas alteraciones así como las producidas por una des -- nutrición prenatal son de difícil/aún cuando se suministre -- subsecuentemente una dieta adecuada (14-17).

Algunos resultados de estudios retrospectivos y pros--

pectivos mediante la determinación del coeficiente de inteligencia, organización intrasensorial y desarrollo neurovegetativo en poblaciones infantiles severamente deprivadas permitieron concluir que el daño al cerebro en la infancia es evidente porque altera los niveles de funcionamiento de dicho órgano (26).

La desnutrición produce una disminución en la capaci-dad adaptativa e intelectual de los sujetos afectados y en-tre más temprano ocurra esta más favorable será el pronósti-co para la completa recuperación (18-19).

En estudios experimentales sobre el retardo en el cre-cimiento intrauterino se provocó isquemia con el objeto de establecer un modelo en ratas preñadas, para ésto se ligaron las arterias uterinas derecha e izquierda y se observó que los productos de los animales ligados nacieron con una disminución del 20% de peso corporal en comparación con los animales control (4).

Por todo lo anteriormente expuesto se decidió realizar el presente trabajo que tiene como propósito principal estandarizar un modelo de deprivación experimental que permita au-mentar la información que existe acerca de los efectos que se producen sobre los productos como consecuencia de la des-nutrición materna. Como la isquemia ocasiona una disminución del aporte de nutrientes necesarios al feto, este trastorno-

es comparable con la verdadera desnutrición alimentaria ya que los efectos de ambos fenómenos son fisiopatológicamente semejantes al valorar las consecuencias sobre los productos (7-10).

Lo anterior nos permite apoyar la validez del modelo propuesto, mismo que nos permitirá manipular con precisión los problemas de desnutrición cuyo origen es multifactorial en condiciones normales.

a) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido a que en último período de la gestación el desarrollo fetal es más acelerado se requiere un aporte mayor de nutrientes, este aporte puede alterarse por una mala nutrición antes y/o durante la preñez, así como por patologías -- circulatorias de la madre, los efectos de este trastorno se hacen manifiestos en los productos.

Puesto que la ligadura de las arterias uterinas de ratas gestantes reduce parcialmente el aporte sanguíneo fetal, la isquemia inducida es comparable al problema inicialmente descrito.

Por lo anterior es necesario estudiar este problema ya que en las explotaciones animales frecuentemente nacen productos con bajo peso, ya sea por deficiencias de nutrientes en la ración, disminución en la cantidad de alimento o como resultado de factores intrínsecos maternos que desencadenan diferentes grados de alteración que van desde la inmadurez del sistema respiratorio, hasta un retraso permanente en la velocidad de crecimiento, ya que está demostrado que cuando ocurre el problema en etapas tempranas es más difícil la -- rehabilitación del producto.

b) HIPOTESIS.

Si en la desnutrición se produce retardo en el crecimiento intrauterino por restricción del aporte de nutrientes; luego entonces, en la isquemia experimental se producen efectos comparables.

c) OBJETIVO GENERAL.

Estudiar los efectos que se producen por la ligadura de las arterias uterinas derecha e izquierda, así como por una alimentación deficiente sobre el desarrollo fetal de las ratas en el último tercio de la gestación mediante análisis de parámetro morfométricos.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- 1.- Establecer las características morfométricas de los diferentes productos; longitud cráneo-caudal, perímetro cefálico y peso corporal.
- 2.- Comparar el desarrollo de los órganos que maduran en el último tercio de la gestación (hígado, intestino, cerebelo y la canal) por determinación de peso seco y húmedo en progenie de ratas sometidas a ligadura de arterias uterinas y hembras con mala alimentación pre y post-partum.
- 3.- Determinar si el grupo de animales desnutridos por restricción alimenticia presenta variaciones morfométricas respecto al resto cuando se somete a rehabilitación nutricional después del nacimiento.

II.- MATERIAL Y METODOS.

Para el presente trabajo se utilizaron 16 ratas hembras adultas cepa Spregue-Dawley con peso aproximado de --- 250-300 g. mantenidas bajo condiciones normales de 12 horas luz y 12 horas oscuridad, alimentadas con chow purina (23% de proteína y 2.5% de grasa).

Para el apareamiento se formaron grupos de 3 hembras por un macho y se dejaron por una noche, posteriormente se determina el día uno gestacional por medio de citología exfoliativa vaginal (22).

Se formaron 3 grupos experimentales; uno de 4 ratas - las cuales fueron ligadas de las arterias uterinas izquierda y derecha según el modelo de Wiggles-Worth mediante laparatomía media abdominal el día 15 de la gestación. Para este grupo se utilizaron 2 hembras control las cuales fueron sometidas a manejo quirúrgico el mismo día gestacional pero sin ligar las arterias.

A un grupo de 3 animales se les redujo la cantidad normal de alimento en un 50% durante toda la etapa prenatal hasta las 72 horas postnacimiento. Las 3 restantes se sometieron al mismo tipo de desnutrición pero únicamente en la etapa prenatal y recibieron una alimentación normal después del parto hasta los 21 días de lactancia. Se utilizaron 2 ratas-

control para cada grupo.

De todas las crías se determinó el peso corporal en una balanza analítica "E Metter", así como la longitud craneo caudal y el perimetro cefálico al nacimiento y a las 72 horas de vida postnatal y a los 21 días de edad en el caso de los productos de ratas rehabilitadas y sus controles.

Los valores obtenidos se analizaron estadísticamente con un modelo aleatorizado no balanceado, se hizo análisis de varianza y se aplicó la prueba de Duncan para determinar la significancia estadística de dichos valores.

Las crías de ratas ligadas, así como los de hembras -- desnutridas pre y postnatalmente y los respectivos controles fueron sacrificados a las 72 horas de vida postnatal, los -- productos de los animales rehabilitados se sacrificaron a -- los 21 días de edad.

Se anesteciaron con Eter y se fijaron los tejidos por perfusión intracardiaca, se realizó toracotomía amplia, se insertó una aguja calibre 23 en el ventrículo izquierdo y se cortó la aurícula derecha, se inició con una solución lavadora de Ringer-fosfatos de PH=7.3 a 37°C durante 4 minutos a una presión de 130 cm de agua (99.59mm de Hg), se continuó con solución fijadora de formaldehido al 10% amortiguado en fosfatos a la misma temperatura y presión durante 7 minutos.

Posteriormente se realizó la disección de todos los animales y se separaron el hígado, intestino, cerebelo y "la canal" a los cuales se les determinó el peso húmedo y el peso seco.

Los valores obtenidos se analizaron estadísticamente con el mismo modelo aleatorizado no balanceado y se hizo el análisis de varianza y se aplicó la prueba de Duncan.



16 ratas hembras Cepa Sprague-Dawley con peso entre 250-300 grm.

Determinación del primer día de preñez mediante citología exfoliativa vaginal.

GPO. CONTROL 6.

2 con manipulación quirúrgica.

2 intactas p/sacrificar con desnutridas pre y postnatal.

2 intactas que mantenemos vivas junto con los animales rehabilitados.

GPO. DESNUTRIDA 6.

3 con cuidados de rehabilitación nutricional post-parto mediante dieta normal.

3 con desnutrición pre y post-natal hasta el momento del sacrificio.

GPO. LIGADA 4.

4 ratas ligadas bilateralmente desde el 150. días gestacional.

Establecimiento de los parámetros morfométricos de los recién nacidos mediante mediciones de longitud cráneo-caudal, perímetro cefálico, peso individual al nacimiento y 72 horas postnatal.

Sacrificio por sobredosis de anestesia y estudio comparativo en peso seco y húmedo de hígado, intestino, cerebelo y la canal de los animales pertenecientes a los diferentes grupos control y experimentales.

Rehabilitación de las ratas desnutridas y sus productos durante 21 días y son comparados con animales del grupo control de esta misma edad.

Análisis estadístico de los resultados con un modelo aleatorizado desbalanceado, análisis de varianza y prueba de Duncan en todos los grupos.

III RESULTADOS.

Las ratas ligadas y desnutridas tuvieron un promedio de nacimientos 50% menor en comparación con sus respectivos controles.

Al nacimiento las crías de ratas ligadas presentaron un peso corporal significativamente menor que el control ($P < 0.001$) y la longitud cráneo-caudal (L.C.C.) fue diferente en $P < 0.01$ mientras que el perímetro cefálico (P.C) no se alteró. En la progenie de ratas desnutridas -- hubo diferencia significativa en los 3 parámetros estudiados ($P < 0.001$), ver cuadro No. 1.

A las 72 horas postnacimiento el resultado obtenido en los primeros 2 parámetros en las ratas ligadas se mantiene con la misma significancia mientras que la L.C.C. -- fue diferente en $P < 0.05$).

En las crías de ratas desnutridas el peso corporal -- y el P.C. mantienen la diferencia en $P < 0.001$ y la L.C.C. -- es significativamente diferente del control en $P < 0.05$, -- (Cuadro No. 2).

En las crías de ratas desnutridas durante la gestación y con posterior rehabilitación, al nacimiento se presentó una diferencia significativa en los 3 parámetros es-

tudiados ($P < 0.001$), después de una rehabilitación de 21 -- días se encontraron los mismos efectos en dichos parámetros pero con menor severidad ($P < 0.05$), ver cuadro No. 3.

En el análisis del peso húmedo de lo canal y ---- demás órganos estudiados en los productos de ratas ligadas sólo se encontró diferencia significativa con respecto al control en peso húmedo de intestino ($P < 0.05$) y cerebelo -- ($P < 0.001$). En el peso seco la diferencia se presentó en lo canal ($P < 0.01$) y en el cerebelo ($P < 0.001$), ver cuadro No. 4.

En el peso húmedo de los órganos de las crías de ra__ tas desnutridas sacrificadas a las 72 horas de vida postna__ tal hubo diferencia significativa en el hígado ($P < 0.001$) y el cerebelo ($P < 0.05$) ver cuadro No. 5.

En el grupo de ratas desnutridas rehabilitadas y sa__ crificadas a los 21 días se presentó una diferencia signi__ ficativa con respecto al control en peso húmedo de lo ca__ nal ($P < 0.01$) del hígado ($P < 0.05$) intestino y cerebelo -- ($P < 0.01$), en el peso seco se encontró diferencia signifi__ cativa en lo canal, intestino e hígado en $P < 0.001$ y el -- cerebelo ($P < 0.01$)

Cuadro No. 1: Valores morfométrico de progenie de ratas ligadas - en las dos arterias uterinas y ratas desnutridas con sus respectivos controles, realizados al nacimiento.

	Operadas control n = 8	Operadas ligadas n = 16	Control intacto n = 8	Desnutridas n = 16
Peso corporal x (g)	5.56 ± 0.541	* 4.45 ± 0.652	6.50 ± 0.647	* 4.22 ± 1.10
Longitud cráneo caudal x (CM)	6.47 ± 0.420	** 5.33 ± 0.988	6.76 ± 0.45	* 4.96 ± 0.28
Perímetro cefálico x (CM)	3.52 ± 0.555	3.51 ± 0.528	3.76 ± 0.29	* 2.43 ± 0.16

* Difiere significativamente del control P 0.001

** Difiere significativamente del control P 0.01

*** Difiere significativamente del control P 0.05

n = número de animales por grupo.

x = media aritmética de los valores obtenidos.

Cuadro No. 2: Análisis de parámetros en crías de ratas ligadas desnutridas con sus respectivos controles, a las 72 horas post-nacimiento.

	OPERADAS CONTROL n = 8	OPERADAS LIGADAS n = 16	CONTROL INTACTO n = 8	DESNUTRIDAS. n = 16
Peso corporal x (g)	7.53 ± 1.06	* 4.45 ± 0.652	8.16 ± 0.80	* 6.85 ± 1.10
Longitud cráneo caudal	7.55 ± 0.755	*** 5.33 ± 0.98	7.81 ± 0.38	*** 6.48 ± 0.77
Perímetro cefálico x (CM)	3.78 ± 1.412	3.9 ± 1.71	3.98 ± 0.30	* 3.85 ± 0.477

* Difiere significativamente del control P 0.001

** Difiere significativamente del control P 0.01

*** Difiere significativamente del control P 0.05

n = número de animales por grupo.

x = media aritmética de los valores obtenidos a las 72 horas post-natales.

Se debe estar al tanto de esto

Cuadro No. 3: Parámetros morfométricos de productos de ratas desnutridas al nacimiento y después de una rehabilitación de 21 días.

	AL NACIMIENTO		A LOS 21 DIAS.	
	Control n = 4	Desnutridas - rehabilitadas n = 8	Control n = 4	desnutridas rehabilitadas n = 8
Peso corporal \bar{x} (g)	6.31 ± 0.634	3.41 ± 0.323	37.29 ± 3.57	*** 35.31 ± 2.511
Longitud cráneo caudal x (cm)	7.00 ± 1.055	5.21 ± 0.285	22.65 ± 2.96	*** 19.68 ± 1.0669
Perímetro cefá- lico x (cm)	3.96 ± 0.298	* 2.87 ± 0.103	7.375 ± 0.1707	*** 6.61 ± 0.646

* Difiere significativamente del control P 0.001

** Difiere significativamente del control P 0.01

*** Difiere significativamente del control P 0.05

n = número de animales por grupo.

\bar{x} = media aritmética de los valores obtenidos al nacimiento y a las 72 horas post-natales.

Donde cada valor es el promedio de 4 y 8 animales

Cuadro No. 4: Peso húmedo y seco de los órganos de ratas a las 72 horas de vida postnatal y cuyas madres fueron ligadas de -- las arterias uterinas derecha e izquierda a partir del día 150. de la gestación.

		Canal	Hígado	Intestino	Cerebelo
Peso húmedo	Control n = 8	2.88 ± 0.59	0.39 (g) ± 0.10	0.25 (g) ± 0.039	0.466 (g) ± 0.247
	Ligadas n = 16	2.67 (g) ± 0.74	⊕ 0.49 (g) ± 0.23	*** 0.402 (g) ± 0.166	* 0.090 (g) ± 0.045
Peso seco	Control n = 8	2.02 (g) ± 0.15	0.102 (g) ± 0.012	0.066 (g) ± 0.008	0.067 (g) ± 0.045
	Ligadas n = 16	** 1.23 (g) ± 0.67	⊕ 0.234 (g) ± 0.203	0.046 (g) ± 0.032	* 0.018 (g) ± 0.0194

* Difiere significativamente del control P 0.001

** Difiere significativamente del control P 0.01

*** Difiere significativamente del control P 0.05

n = número de animales por grupo.

\bar{x} = media aritmética de las mediciones.



Cuadro No. 5; Peso húmedo y seco de órganos de ratas 72 horas después del nacimiento cuyas madres fueron sometidas a desnutrición severa durante toda la gestación y en los primeros 3 días de lactancia.

		CANAL	HIGADO	INTESTINO	CEREBELO
Peso húmedo	Control n = 8	3.85(g) ± 0.452	0.294(g) + 0.054	0.362(g) ± 0.069	0.1177(g) ± 0.013
	Ligadas n = 16	> 3.852(g) ± 0.966	* 0.539(g) ± 0.201	* 0.37(g) ± 0.06	** 0.288(g) ± 0.252
Peso seco	control n = 8	1.390(g) ± 0.262	0.089(g) ± 0.016	0.089(g) ± 0.021	0.0532(g) ± 0.0257
	Ligadas n = 16	1.517(g) ± 0.749	0.202(g) ± 0.213	* 0.053(g) ± 0.014	0.045(g) ± 0.0389

* Difiere significativamente del control P 0.001
 ** Difiere significativamente del control P 0.05

n = número de animales por grupo.

x = media aritmética de los valores obtenidos.

Cuadro No. 6: Peso seco y peso húmedo de hígado, intestino, cerebelo y la canal de progenie de ratas a los 21 días de edad sometidas a restricción alimenticia durante la gestación y rehabilitadas en la lactancia.

		CANAL	HIGADO	INTESTINO	CEREBELO
Húmedo	Control n = 4	20.00 ± 0.755	2.45 ± 0.402	3.82 ± 0.391	0.397 ± 0.134
	Desnutrida rehab. n=8	* 18.61 ± 1.466	***3.10 ± 0.326	** 5.787 ± 1.024	** 0.252 ± 0.027
Seco	Control n = 4	11.591 ± 1.527	0.987 ± 0.209	4.086 ± 0.7462	0.194 ± 0.067
	Desnutrida rehab. n=8	* 9.72 ± 1.85	* 1.540 ± 0.296	* 3.03 ± 0.373	** 0.126 ± 0.012

* Difiere significativamente del control P 0.001

** Difiere significativamente del control P 0.01

*** Difiere significativamente del control P 0.05

n = número de animales por grupo.

\bar{x} = media aritmética de las mediciones.

IV.- DISCUSION.

En el presente trabajo se redujo el índice de nacimientos en un 50%; tanto en ratas con ligadura de arterias uterinas como en las sometidas a restricción alimenticia, esto se explica por la reducción del aporte de nutrientes en ambos casos y además una disminución en la disponibilidad de oxígeno para los fetos.

Winick y Rosso (1972) reportaron que en las ratas con ligadura en la arteria uterina de un cuerno el efecto sobre los fetos varió con la distancia de los mismos de la ligadura los más cercanos a ésta mueren y los más lejanos tienen un desarrollo más o menos normal debido a la cercanía de la arteria ovárica (2).

Este efecto es más severo en las ratas desnutridas debido a que la restricción se produce desde el inicio de la gestación e influye directamente en la implantación, en la etapa de organogénesis y sobre la maduración, es por esto -- que son menores las posibilidades de supervivencia de los -- productos ya que se produce un pobre desarrollo de la placenta y se incrementa el número de reabsorciones y abortos (10).

En la isquemia uterina (según el modelo experimental de este trabajo) los fetos son afectados únicamente en la -- etapa de maduración por lo que es menos probable la muerte -

de los mismos (9).

En la isquemia uterina se produce una disminución del aporte sanguíneo al útero con lo que decrece la disponibilidad de nutrientes y oxígeno para los fetos y se altera el -- metabolismo placentar, asimismo las funciones oxidativas de los productos se reducen y por lo tanto también baja la disponibilidad de energía celular. Lo anterior se traduce en un retraso del desarrollo intrauterino, sobre todo si la isquemia sucede en la última etapa de la gestación cuando las demandas de nutrientes del feto aumentan por el periodo de aceleración en el crecimiento.

Dichos efectos pueden ser disminuidos por la compensación en la irrigación uterina por parte de otras arterias -- aunque la circulación sanguínea en dicho órgano no es totalmente compensada por lo que al nacimiento se presenta una baja en el peso corporal y una disminución en el tamaño. (4)

El perímetro cefálico no se alteró con la isquemia en este trabajo, esto se explica porque cuando se produjo dicha alteración en la irrigación uterina (día 15 de la gestación) el feto ya estaba totalmente formado y no hay un efecto marcado en dicho parámetro. *VER CUANDO HOJA 17*

no conviene.

La deprivación proteica produce una disminución de lípidos corporales ocasionado por el gasto energético del pro-

ducto en el cual son muy afectados los pesos corporal y cerebral, si la deprivación nutricional ocurre desde etapas tempranas como en el presente estudio, el retraso en el desarrollo fetal es muy severo, ya que es suficiente un período de desnutrición corto para ocasionar una disminución en el crecimiento fetal (13).

En el grupo de hembras desnutridas durante la gestación y alimentadas normalmente después del parto se encontró una diferencia significativa con respecto al control en los 3 parámetros estudiados, después de la rehabilitación que duró 21 días la diferencia encontrada se mantiene aunque con menor significancia lo cual, indica que con la rehabilitación existe un cierto grado de recuperación pero a los 21 días aún no se logra la misma, esto implica que el daño causado durante la gestación es hasta cierto punto irreversible.

R.H. Barnes (1969) reportó que la rehabilitación durante la lactancia es insuficiente y que los animales deprivados siempre fueron ras pequeños comparados con las crías normales (12).

Schultze (1969) experimentó una dieta pobre en aminoácidos en hembras durante la gestación y lactación y encontró que basta un período corto de desnutrición para producir una alteración permanente en el tamaño (12,13), la restricción puede ocurrir en cualquier período del desarrollo de la rata-

y el resultado será el mismo; sin embargo otros estudios demostraron que la deprivación antes del destete es más severa (8,11).

Otros autores mencionan una disminución en la eficiencia de la conversión alimenticia al rehabilitar ratas de crecimiento retardado por pertenecer a camadas grandes sobre todo durante la lactancia.

De todo lo anterior se deduce que un período corto de restricción alimenticia durante la gestación y/o la lactancia es suficiente para provocar un desarrollo lento en los animales afectados y que con la rehabilitación no logran alcanzar el peso de los animales normales de la misma edad.

En el peso de los órganos de la progenie de ratas ligadas se encontró diferencia significativa en el intestino y el cerebelo en peso húmedo y en peso seco, la canal y el cerebelo, el intestino no es afectado significativamente, ya que sólo en el peso húmedo difirió del control.

Se menciona que cuando se produce una desnutrición severa el tejido más afectado es el graso (95%), el muscular el 30%, el hígado se afecta en un 50% y en el intestino un 20%, y el cerebro es de los órganos menos dañados (21).

La isquemia inducida produce los efectos similares a la

desnutrición pero de menor severidad debido a la compensación en la irrigación de este órgano por las arterias ovdricas.

En el grupo de ratas desnutridas pre y postnatalmente - se encontró afectado el peso húmedo de hígado y cerebelo y el peso seco del intestino. Esto se explica en que los dos primeros son órganos que contienen gran cantidad de agua la cual - se pierde al someterlos a deshidratación y por lo tanto desfavorece dicha diferencia al analizar el peso seco.

En la progenie de ratas desnutridas durante la gesta--ción y rehabilitadas en lactancia se afectó el peso húmedo -- de hígado y cerebelo mientras en peso seco sólo estuvo afecta do el hígado, esto corrobora lo anteriormente expuesto en el--sentido de que estos órganos son los más afectados por la restricción nutricional de la madre debido al contenido de agua- y tejidos grasos de los mismos.

Con este trabajo se pretende demostrar las alteraciones que causan la isquemia uterina y una desnutrición sobre el desarrollo corporal de los fetos así como la maduración de ciertos órganos (hígado, cerebelo, intestino), también se demos--trará que es muy difícil de lograr la rehabilitación en anima les que fueron sometidos a un periodo de deprivación durante--la gestación.



La comparación de las crías de ratas ligadas y desnutri



das no se encontró diferencia estadísticamente significativa, lo cual indica que en ambos casos los resultados son similares aunque con diverso grado de severidad.

Todo lo anteriormente expuesto nos confirma la importancia que tiene una alimentación adecuada durante la gestación para el desarrollo normal de los productos y sus órganos.

V.- CONCLUSIONES.

- 1.- Los efectos de la isquemia uterina sobre los fetos son comparables a las producidas por una deprivación alimenticia durante la gestación.
- 2.- En ambos casos se produce un retardo en el crecimiento intrauterino que se manifiesta por un peso corporal bajo y menor tamaño.
- 3.- Los efectos de la desnutrición son más severos que los de la isquemia según el modelo utilizado en este trabajo.
- 4.- Tanto la desnutrición como la isquemia uterina disminuyen en gran porcentaje el número de productos nacidos vivos por rata.
- 5.- Basta un periodo corto de restricción alimenticia durante la etapa de organogénesis y desarrollo fetal para que se produzcan alteraciones permanentes en el mismo.
- 6.- Los órganos más afectados con la deprivación son el hígado, el cerebelo en menor grado, la canal debido a su composición en cuanto a cantidad de agua, grasa y proteínas.

VI.- RESUMEN.

Con el fin de demostrar la similitud de efectos entre isquemia uterina y una desnutrición durante la gestación, se ligaron las arterias uterinas de 4 ratas adultas el día 15 gestacional, se utilizaron 2 controles y se sometieron a cirugía pero sin ligar las arterias. A 3 ratas más se les restringió la alimentación en un 50% comparados con animales alimentados normalmente.

Un grupo de 3 ratas se sometió a restricción alimenticia durante la gestación y se rehabilitaron desde el nacimiento hasta los 21 días de edad comparados con animales control.

Se determinó el peso corporal, longitud cráneo-caudal y el perímetro cefálico de todas las crías al nacimiento a las 72 horas de vida postnatal y a los 21 días en el caso de las rehabilitadas.

En los 2 primeros grupos se sacrificaron las ratas a las 72 horas y se perfundieron para fijar los órganos, se determinó el peso húmedo y peso seco de la canal, hígado, intestino y cerebelo en las ratas rehabilitadas esto se hizo a los 21 días de edad.

Al nacimiento de las crías de ratas ligadas tuvieron menor peso corporal que los controles (P 0.001) la longitud cráneo-caudal (P 0.01) el perímetro cefálico no se alteró; a las 72 horas se conservaron las diferencias encontradas.

Las crías de ratas desnutridas presentaron diferencias significativas con respecto al control en los 3 parámetros estudiados (P 0.001), a las 72 horas se encontró el mismo resultado pero con menor severidad (P 0.05).

En las ratas rehabilitadas las diferencias al nacimiento en los 3 parámetros (P 0.001) no desapareció después de la rehabilitación a los 21 días de edad (P 0.05).

En las crías de ratas ligadas se alteró el peso húmedo de intestino (P 0.05) y cerebelo (P 0.001) y el peso seco de la canal (P 0.001) y cerebelo (P 0.001).

En las ratas desnutridas se encontró disminuido el peso húmedo del hígado (P 0.001) y cerebelo (P 0.05) y el peso seco de intestino (P 0.001).

En las crías de las ratas rehabilitadas y sacrificadas a los 21 días hubo diferencia en el peso húmedo de la canal (P 0.01), hígado (P 0.05), intestino y cerebelo (P 0.01) en peso seco se presentó diferencia en la canal, intestino e hígado (P 0.001) y en cerebelo (P 0.01).

VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- ANDRADE DOS SANTOS JEFERSON: *Alteraciones circulatorias que incluyen anemia, isquemia, choque y anoxia. Patología general de los animales domésticos.* Ed. interamericana México 1981 p. 360.
- 2.- WINICK, M. BRSEL, J.A., Y ROSSO: *P. Nutrición y desarrollo celular, en conceptos generales de nutrición, Vol.- 1, Nutrición y Evolución, Winick, MI., Ed. John Wile y hijos New York, 1972 p. 107.*
- 3.- RUGS ROBERTS: *The mouse a discoid placentate. Vertebrate Embriology.* Ed. Harcourt, Brace y world inc., Burlingame: New York, 1964 p. 304.
- 4.- ROBERT E.L. NESBITT, JR. *Fetal nutrition perinatal development. Human developmen.* Ed. Frank Fairner; M.D., W.B. Saunders company Philadelphia and London 1966 p. 123.
- 5.- WINICK M. Y NOBEL, A. *Cambios cuantitativos en ácido ribonucleico y proteínas durante el desarrollo normal de la placenta de rata* Ed. New York 1966 212:34.
- 6.- S. SISSON Y J.D. GROSSMAN. *Sistema urogenital. Anatomía de los animales domésticos.* Ed. Salvat editores, S.A. Barcelona España, 1963 p. 592

- 7.- B.O. EGGUM. A study of certain factor influencing protein utilization in rats and pigs. Public. 406, Copenhagen, -- institute of animal science, dept. of animal physiology - and chemistry, 1973.
- 8.- P.J. BUTERY y K.N. BORMAN, The energetic efficiency of -- aminoacid metabolis, Ed. D.J.A. colect ad. England 1970- p. 197-206.
- 9.- GUTHIRIE H.A. y BROWNL M. L., Effect of severe under nutri- tion in early life on growth, brain size and composition- in adult rats. J. nutr. 94; 419 1969.
10. S. ZAMENOF, E. VAN MARTHEN AND L. GRAVEL. D.N.A. (cell. - number) and protein in neonatal rat brain; Alteration by- timing of maternal dietary protein restriction. J. nutr.- 101;1265-1270.
11. ROBERT E. KLEIN, M.E., JEAN PIERRE HABIGHT, M.G. Human -- developmen. Ed. by institute of nutrition of central Ame- rica and Panamá. Guatemala City 1970 p. 340-365.
12. RICHARD H. BARMES, CAROLS. NEELY, EVA KWONG, BEATRISA. LA LADAH AND SLAUKA FRANKOVA. Posnatal nutritional depriva- tion as determinants of adult rat behavior toward food, - its consupcion and utilization. J. nutr. 96; 1969 p. 467- 476.

13. JOHN W. BENTON, M.D. HOGU W. MOSER, M.D. PHILIP RO. DODGE, M. D., AND SHEILA CARR, A.B. Modification of the --- schedule of myelination in the rat by early nutritional-deprivation. *Pediatrics*, vol. 38, No. 5 1966.
- 14.- M.R. STOCH AND P.M. SMUTHE. Does undernutrition during infancy inhibit brain growth and subsequent intellectual-developmen?
15. CABAK, . V. AND NAJDANVIC, R.: Effect of under nutrition- in early life on physical and mental development. *Arch.- dis. child.* 140; 532 1963.
16. FORBES, W.B., C. TRACY O RESNICK, AND P.J. MORGANE. --- Effects of maternal dietari, protein restriction on ---- growth of the brain and body in the rat. *Brain res. bull* 2 (2) 131-136 1977.
17. DOBBING, J. AND J.L. SMART. Early undernutrition, brain de velopment and behavior.: *Ethology and Developmen; Cli nics de velomental medicine* No. 47 Ed. By S.A. Barnet -- London; 1973 p. 16-36.
18. CHOW. B., F., AND C.J.LEE. Effect of dietary restriction- of pregnat rat on body weight gain of the offspring. *J. - nutr.* 1964 p. 82:10.

19. JACKSON, C.M., AND A.C. STENAR. *The effects of inanition in the young upon ultimate size of the body and of various organs in the albino rat.* J. exp. zool., 30:97.
20. EDMOND J. FARRIS AND JOHN Q. GRIFFINTH BY A SAFE OF TWENTY-NINE CONTRIBUTOR. *The rat in laboratory investigation.* Ed. Edmond J. Farris, P.M. D, y John Griffinth, Jr. M.D.- New York 1949. p. 351.
21. H. GÜRTLER, H.A. KETZ, E. KOLB, L. SCHRODER Y H. SEID L. Ed. *Acribia Zaragoza España 1976 p. 712.*
22. G. LOPEZ A; O, AGUIRRE V: *Procedimiento técnico de los extendidos celulares, técnica de papanicolaous (modificada): introducción al citodiagnóstico.* Universidad de Guadalajara, 1975. p. 49.
23. FERIA VELASCO A; KARNOUSKY MJ, 1970: *Preservación óptima del sistema nervioso central por perfusión con glutaraldehído para estudio ultraestructural.* Arch. Invest Med.- Mex. I (3): 201.
24. POTTER, E.L.: *Pathology of the fetus and the newborn.* -- Year book. Chicago 1952 p. 11-14.
25. VILLEE. C.A. *Biochemical aspects. the placenta and fetal membranes.* Ed. in Villee, C.A. England 1960 p. 100-100.

MIEMBROS DEL JURADO.

M.V.Z. ANTONIO LADRON DE GUEVARA.

M.V.Z. ANTONIO CESAR SANCHEZ.

M.V.Z. GUILLERMO VALTIERRA ALVAREZ.

M.V.Z. RAFAEL LEON SANCHEZ.

MV.Z. EDMUNDO VELASCO FLORES.