

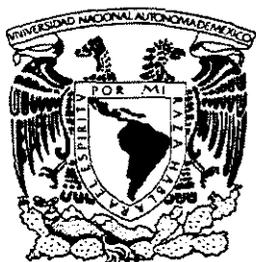
**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**  
**CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y**  
**AGROPECUARIAS.**  
**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES**



Sensibilización maternal de ratas macho juveniles  
desnutridas durante el periodo perinatal por  
exposición a crías recién nacidas

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
LICENCIADO EN BIOLOGÍA

PRESENTA  
ADRIANA GUADALUPE MARTÍN MOZQUEDA  
Las Agujas, Zapopan, Jal., Junio 2011



Esta tesis fue elaborada en el **Instituto de Neurobiología del Campus UNAM Juriquilla**, Querétaro. Qro. México.

**Director: Dr. Manuel Salas Alvarado.**

**Asesora: Dra. Marisela Hernández González.**

Instituto de Neurociencias, CUCBA

Universidad de Guadalajara



# Universidad de Guadalajara

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias

Coordinación de Carrera de la Licenciatura en Biología

COORD-BIO-102/2011

C. ADRIANA GUADALUPE MARTÍN MOZQUEDA  
PRESENTE

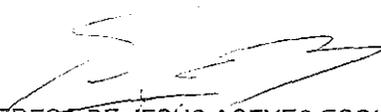
Manifestamos a usted, que con esta fecha, ha sido aprobado su tema de titulación en la modalidad de **TESIS E INFORMES** opción: **TESIS** con el título: **“SENSIBILIZACIÓN MATERNAL DE RATAS MACHOS JUVENILES DESNUTRIDAS DURANTE EL PERIODO PERINATAL POR EXPOSICIÓN A CRIAS RECIEN NACIDAS”**, para obtener la Licenciatura en Biología.

Al mismo tiempo le informamos, que ha sido aceptado como director de dicho trabajo a la **Dr. Manuel Salas Alvarado** y como asesor(es) a: **Dra. Marisela Hernández González**

Sin más por el momento, aprovechamos para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
"PIENSA Y TRABAJA"

Las Agujas, Nextipac, Zapopan, Jal., 10 de junio de 2011.



DRA. TERESA DE JESÚS ACEVES ESQUIVIAS  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE TITULACIÓN



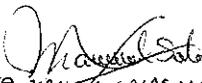
M.C. GLORIA PARADA BARRERA  
SECRETARIO DEL COMITÉ DE TITULACIÓN

Dra. Teresa de Jesús Aceves Esquivias.  
 Presidente del Comité de Titulación.  
 Licenciatura en Biología.  
 CUCBA.  
 Presente

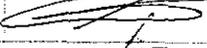
Nos permitimos informar a usted que habiendo revisado el trabajo de titulación, modalidad **tesis**, opción **tesis** con el título: "**Sensibilización maternal de ratas machos juveniles desnutridas durante el periodo perinatal por exposición a crías recién nacidas**" que realizó el/la pasante **Adriana Guadalupe Martín Mozqueda** con número de código **302313286** consideramos que ha quedado debidamente concluido, por lo que ponemos a su consideración el escrito final para autorizar su impresión.

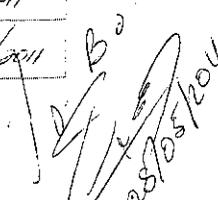
Sin otro particular quedamos de usted con un cordial saludo.

Atentamente  
 Lugar y fecha.  
 Guadalajara, Jalisco a 2 de Mayo de 2011

Firma   
 Nombre **MANUEL SALAS ALVARADO**  
 Director/a del trabajo,

firma   
 nombre **Mansela de la Cruz González**  
 Asesor(es)

Nombre completo de los Sinodales asignados por el Comité de Titulación	Firma de aprobado	Fecha de aprobación
Dr. Felix Héctor Martínez Sánchez		02/05/2011
Dr. José Enrique Burgos Triana		03/05/2011
Dr. Oscar García Leal		9/5/2011
Supl. Dr. Carlos de Jesús Torre Peña		03/05/2011

  
 B<sup>a</sup>  
 25/05/2011

## **Agradecimientos**

Agradezco al Dr. Manuel Salas Alvarado por el apoyo incondicional así como en cuestiones estudiantiles y personales, por creer en mí, por sus cuidados, por sus enseñanzas y por ser un modelo a seguir para el resto de mi vida. Gracias Doc. por ser como un padre para mí.

Agradezco a la Dr. Ma. del Carmen Torrero Solorio por su paciencia, por su apoyo en la elaboración de mi tesis, por sus cuidados, por sus atenciones y enseñanzas.

Agradezco a la Dr. Marisela Hernández González por fungir como asesora y por el tiempo dedicado a la revisión de la presente tesis.

Agradezco a:

Dr. Félix Héctor Martínez Sánchez,

Dr. José Enrique Burgos Triano,

Dr. Oscar García Leal,

Dr. Carlos de Jesús Torres Ceja

por aceptar ser sinodales, formar parte del jurado y por el tiempo dedicado a la revisión de esta tesis.

Agradezco las facilidades que me brindó el Instituto de Neurobiología del Campus UNAM Juriquilla, Querétaro para realizar en sus instalaciones la presente tesis.

Mi reconocimiento a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM. Proyecto IN207-310-22, por el apoyo parcial que recibí para llevar a cabo esta tesis.

Agradezco a la Universidad de Guadalajara, CUCBA, por los beneficios obtenidos en sus aulas y la formación profesional que tan generosamente me brindo.

Agradezco a la M. en C. Mirelta Regalado Ortega por su apoyo en la elaboración del análisis estadístico en la presente tesis.

Agradezco a Clara Cristina Martín Mosqueda por su apoyo para realizar mi estancia y mi tesis en el INB. Gracias hermanita.

Agradezco a mi Madre Margarita Mosqueda Reyes y hermano Carlos Alberto Martín Mosqueda por enseñarme a luchar por mis metas.

A mis amigos por hacerme sentir acompañada a pesar de la distancia.

## I.- RESUMEN

En ratas macho Wistar de 35 días de edad desnutridas durante la etapa perinatal, se evaluaron algunos componentes de la conducta maternal inducidos por la exposición diaria (60 min.) a crías neonatas durante 24 días sucesivos. La desnutrición se indujo al 50% la dieta (chow de Purina) de la madre gestante (día G6-G12), al 70% (día G13-G18), y al 100% (día G19-G21). Después del parto, la desnutrición continuó (días 1-24 postparto) intercambiando a una madre ligada de sus conductos galactóforos (12 h), con otra sin ligadura (12 h). El destete fue en el día 25 de edad, seguido de dieta balanceada hasta el final del estudio. En video grabaciones conjuntadas en 4 bloques de 6 días cada uno se midió la frecuencia de olfateo, acercamientos, contactos, lamidos, acarreo, posición de campana sobre las crías, el manejo de aserrín y el autoaseo. Los hallazgos indicaron que los machos juveniles desnutridos presentaron una reducción ( $p<0.05$ ), de la frecuencia de acercamientos y de manejo de aserrín; así como una tendencia de reducción de el acarreo y los contactos con las crías, y de un incremento del olfateo y el autoaseo. El acarreo y la posición de campana fueron erráticos, y sus comparaciones estadísticas de difícil realización. En contraste, la comparación de la mayoría de las frecuencias de las conductas a lo largo del estudio fue significativa ( $p<0.05$ ). Se sugiere que la exposición crónica a crías recién nacidas de ratas macho desnutridas interfiere con la expresión de algunos componentes de la respuesta maternal, **los cuales** pudieran limitar la supervivencia de la progenie alterando su desarrollo morfológico y funcional.

<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>V</b>
<b>1 .INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Efectos de la desnutrición temprana sobre el desarrollo cerebral</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Desnutrición Perinatal y conducta maternal</b>	<b>15</b>
<b>2.3 Sensibilización maternal por exposición a crías recién nacidas</b>	<b>18</b>
<b>2.4 Sensibilización en ratas machos juveniles por exposición a crías recién nacidas</b>	<b>20</b>
<b>2.5 Inmunoreactividad c-Fos en el substrato neuronal de la conducta maternal durante la sensibilización</b>	<b>22</b>
<b>2.6 Substrato neuronal de la conducta maternal</b>	<b>23</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>28</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>29</b>
<b>5. HIPÓTESIS</b>	<b>30</b>
<b>6. OBJETIVOS</b>	<b>31</b>
<b>6.1 Objetivo general</b>	<b>31</b>

<b>6.2 Objetivos particulares</b>	<b>31</b>
<b>7. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>32</b>
7.1 Condiciones generales de crianza	32
7.2 Grupos experimentales	33
7.3 Grupo control	33
7.4 Grupo desnutrido	34
<b>8. PROCEDIMIENTO CONDUCTUAL</b>	<b>36</b>
8.1 Sensibilización por exposición a crías recién nacidas	36
8.2 Medición de los componentes de la conducta maternal	37
8.3 Análisis estadístico	41
<b>9. RESULTADOS</b>	<b>42</b>
9.1 Efectos sobre el peso corporal durante la sensibilización maternal	42
9.2.- Efectos de la sensibilización maternal sobre los parámetros conductuales evaluados en ambos grupos experimentales	45
<b>10. DISCUSIÓN</b>	<b>53</b>
<b>11. CONCLUSIONES</b>	<b>61</b>
<b>12. REFERENCIAS</b>	<b>62</b>
<b>13. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS</b>	<b>VIII</b>

## Índice de Figuras

<b>Figura 1. Población rural con riesgo a desnutrición.</b>	<b>1</b>
<b>Figura 2. Mapa pobreza alimentaria en Jalisco 2000</b>	<b>4</b>
<b>Figura 3. Mapa pobreza alimentaria en Jalisco 2005</b>	<b>5</b>
<b>Figura 4. Eje hipotálamo-hipófisis</b>	<b>14</b>
<b>Figura 5. Cambios hormonales durante la gestación</b>	<b>16</b>
<b>Figura 6. Número de receptores oxitocina en el embarazo y lactancia</b>	<b>17</b>
<b>Figura 7. Estructuras SNC participantes en la conducta maternal</b>	<b>24</b>
<b>Figura 8. Áreas neurales que regulan la conducta maternal</b>	<b>25</b>
<b>Figura 9. Condiciones de crianza de los animales</b>	<b>32</b>
<b>Figura 10. Método de desnutrición y periodo de sensibilización</b>	<b>35</b>
<b>Figura 11. Equipo de grabación</b>	<b>37</b>
<b>Figura 12. Metodología</b>	<b>39</b>
<b>Figura 13. Componentes de la conducta maternal</b>	<b>40</b>
<b>Figura 14. Componentes de autoaseo</b>	<b>41</b>
<b>Figura 15. Pesos corporales</b>	<b>43</b>
<b>Figura 16. Rata control y macho</b>	<b>44</b>
<b>Figura 17. Olfateo a crías</b>	<b>46</b>
<b>Figura 18. Acercamientos a crías</b>	<b>47</b>
<b>Figura 19. Contactos con crías</b>	<b>48</b>
<b>Figura 20. Manejo de aserrín</b>	<b>49</b>
<b>Figura 21. Lamidos a crías</b>	<b>50</b>
<b>Figura 22. Autoaseo corporal</b>	<b>51</b>



## 1.- INTRODUCCIÓN

La desnutrición es uno de los grandes problemas de salud que afectan a la población mundial, particularmente en los países pobres y en vías de desarrollo como lo es México. En efecto, nuestro país forma parte del conglomerado de naciones donde la pobreza extrema es de más del 35% de la población rural, la cual está asociada a insalubridad ambiental, bajos salarios y precaria educación, que ha conducido perennemente a la ingesta insuficiente de alimento y desalentando el futuro de los Mexicanos. Esta situación de por si grave y penosa, en la última década ha alcanzado niveles alarmantes que han creado según la opinión de algunos especialistas las condiciones propicias para una confrontación social, por la ineficiencia gubernamental para atender y reducir la desigualdad en la distribución de la riqueza (Fig. 1).



Figura 1. Población rural con mayor riesgo a sufrir los efectos de la desnutrición.

La pobreza afecta a más de la mitad de la población (60%) y en algunos estados es más elevada. Según el Organismo de Nutrición Infantil (ONI) en el

año 2010, en México hay 1 millón 100 mil niños que sufren desnutrición severa. De acuerdo con datos del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) los estados con mayores problemas de desnutrición infantil son Guerrero, Oaxaca y Chiapas, seguidos de Puebla, Veracruz, el Estado de México, Baja California Sur y Distrito Federal. El estado de Jalisco se encuentra en riesgo leve de sufrir desnutrición infantil, particularmente en la zona norte de esa entidad federativa. La población infantil menor de 5 años de edad es sin duda, la de mayor riesgo de sufrir alteraciones en el desarrollo cerebral y sus funciones, dejando secuelas en el corto, mediano y largo plazo en el desarrollo intelectual, que hacen difícil la presencia del país en el escenario mundial. Parece increíble que en las lamentables condiciones actuales de México, 9 hombres posean fortunas que suman 55 mil millones de dólares, mientras que millones de habitantes viven en pobreza extrema. (Voltarienet.org., 2009).

De acuerdo a la encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT) en Jalisco entre el 10 y 15 % de la población infantil presenta desnutrición, y ésta se encuentra asociada con insalubridad ambiental, mala crianza, maltratos, pobreza y calle como albergue (ENSANUT, 2006).

Según el ONI en Jalisco existen 80 mil niños con problemas de desnutrición, siendo los municipios de Tonalá, Tlajomulco, El Salto y Zapopan donde se concentra el mayor índice de desnutrición infantil, donde la pobreza funge como factor determinante. Asimismo, en la zona huichol 3 mil 500 niños sufren desnutrición y condiciones de pobreza extrema (La Jornada, 2007).

Actualmente, el problema de bajos recursos económicos de la mayoría social afecta a tal grado a las familias Jaliscienses que aún invirtiendo todo el salario semanal en alimentos no podría contenderse con las necesidades para subsistir. Hay familias con ocho integrantes en pobreza extrema en donde se vive en hogares con áreas de tan sólo 4 metros cuadrados, lo cual conlleva a problemas de promiscuidad y mala nutrición en los infantes, por lo que se puede prever un futuro desolador (Informador, 2010).

En el año 2000 según el Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (CONEVAL) Jalisco presentaba en la región Norte, Valle Costa Norte, Costa Sur y Sureste un alto índice de falta de ingesta de alimento en los municipios que colindan con los límites del estado. Por el contrario, en los municipios del centro del estado, es muy baja la falta de ingesta de alimentos (Fig. 2).

Porcentaje de población en situaciones de pobreza alimentaria a nivel municipal en Jalisco, 2000.

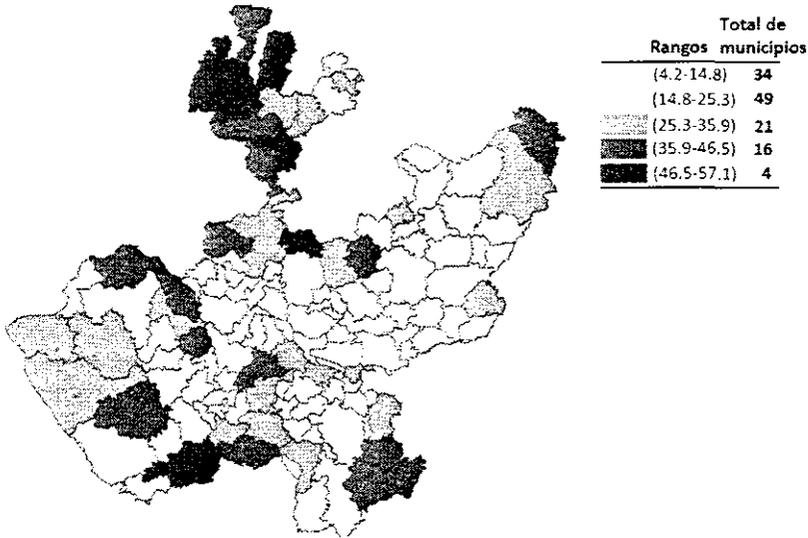


Figura 2. Fuentes de estimación del CONEVAL con base en el XII Censo de Población y Vivienda 2000 y la Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos de los Hogares 2000.

En Jalisco en el año 2005 según el CONEVAL, la región Norte del estado es la que presentaba mayor índice de pobreza de alimento con un gran crecimiento, seguida de la región Centro, y después de la región Sierra Occidental (Fig. 3).

Porcentaje de población en situaciones de pobreza alimentaria a nivel municipal en Jalisco, 2005.

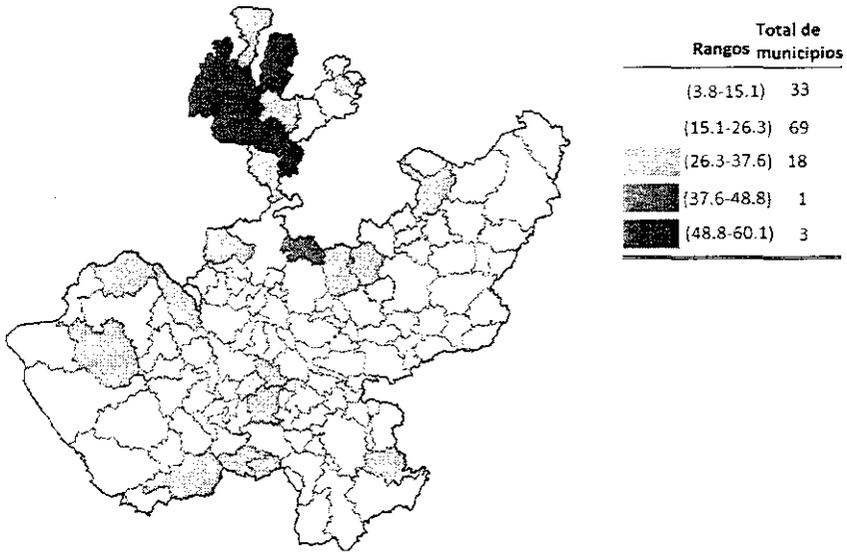


Figura 3. **Fuentes** de estimación del CONEVAL con base en el II Censo de Población y Vivienda 2005, y la Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos de los Hogares 2005.

De esta información, resulta claro que en 5 años han cambiado las zonas que tienen menores recursos de ingesta de alimento dirigiéndose éstas hacia el Centro del estado, que es la zona donde migra la mayoría de la población rural en busca de una mejor manera de vivir.

Hoy día se presentan otros problemas alimenticios importantes tal es el caso de la obesidad que es el principal problema de salud en infantes de 1-5 años de

edad, en donde se tienen frecuentemente antecedentes de mala alimentación debido a la ingesta en exceso de carbohidratos, frituras, pastelillos, sopas instantáneas y bebidas gaseosas. En Jalisco se atiende de uno a dos niños con desnutrición cada tercer día, y éstos pueden estar padeciendo además otros problemas asociados como la diabetes, enfermedades del corazón, intestinales. Al estar presente la desnutrición en niños menores de 5 años se afecta directamente su desarrollo físico, psíquico y emocional. Asimismo, hay mayor riesgo a padecer enfermedades crónicas, incluyendo deficiencias en las capacidades cognitivas las cuales persisten hasta la vida adulta (El Informador, 2007).

Como consecuencia de las devaluaciones, derivadas de la recesión nacional y extranjera, del desempleo, de la baja en los salarios y alza del precio de los productos de la canasta básica, se ha incrementado la pobreza nacional, con lo cual las familias mexicanas han dejado de consumir carne, lácteos y granos en cantidades suficientes para satisfacer las necesidades de alimento básicas. Por tal razón, se dio un giro en el tipo de componentes de la dieta para adecuarla al ingreso familiar. Por esta razón hoy se prefiere una alimentación a base de alimento chatarra rico en carbohidratos como pastelillos, frituras, aguas embotelladas y sopas instantáneas que han suplido al consumo de carne, leche, huevo, frutas y verduras (El Mexicano, 2009).

Los mamíferos y otras especies cercanas a ellos, a lo largo de su periodo de vida cuentan con un repertorio de conductas elementales que tienen por

propósito satisfacer necesidades básicas con las cuales sobrevivir en la naturaleza. Tal es el caso entre otras de la ingesta de alimento y líquidos, la conducta reproductora, el juego social, el reconocimiento de los congéneres, la respuesta emocional y el comportamiento maternal hacia los recién nacidos que dada su inmadurez orgánica y funcional al nacimiento, no son capaces de subsistir en el mundo exterior sin la ayuda materna (Rosenblatt, 1963).

El uso del modelo de la rata desnutrida en la experimentación ha generado valioso conocimiento básico acerca de cómo el ayuno de la madre embarazada, o la restricción de alimento en la vida temprana de las crías, resulta en el deterioro de la organización del Sistema Nervioso Central (SNC) y sus funciones. Estas alteraciones, repercuten en la expresión de la conducta y el funcionamiento tanto de procesos funcionales sencillos como complejos (memoria, aprendizaje, emoción, atención selectiva, etc) que limitan el desempeño cognitivo (Cravioto y Robles; 1965; Salas y col., 1984; Morgane y col., 2003).

El uso de modelos animales para la experimentación como es el caso de la rata en desarrollo, ha aportado conocimientos básicos relevantes al tratarse de una especie cercana al hombre en cuanto a pertenecer al grupo de las especies altriciales. Es decir, especies que al nacer tienen gran inmadurez motora, sensorial y homeostática, en donde la madre a través de su conducta asegura que el recién nacido tenga protección, cobijo, alimentación y atención sensorial estrecha con la cual contribuyen al proceso de maduración cerebral de su

progenie (Rosenblatt y col., 1988; Salas y col., 2002). Los estudios pioneros de Rosenblatt y su escuela (1963, 1967, 1988), de manera general establecieron que la conducta maternal se inicia en la etapa prenatal, esencialmente por mecanismos endocrinos (Rosenblatt y col., 1988). Una vez que el parto ocurre, a estos mecanismos se le suman mecanismos sensoriales dependientes de las crías que hacen que la conducta se mantenga, y posteriormente decline hasta alrededor del mes de edad (Rosenblatt y Siegel, 1981). De estos estudios, se mostró que los machos y las hembras vírgenes eran capaces de desarrollar conducta maternal después de mantener contacto con crías ajenas entre 5 y 7 días de edad (Rosenblatt, 1967). Los mecanismos que gobiernan la expresión de este tipo de conducta maternal han sido motivo de gran estudio, aunque aún es poco lo que se sabe de ellos tanto para las hembras como para los machos vírgenes normales. Sobre decir que para los animales desnutridos en la vida temprana hembras y machos vírgenes, estos mecanismos son totalmente desconocidos, y su conocimiento sería de gran importancia considerando las condiciones de pobreza y desnutrición de grandes grupos de seres humanos desnutridos.

Tomando en consideración que la desnutrición entendida como la deficiente ingesta de alimento en calidad y cantidad es un problema actual de salud, que de acuerdo a los estudios del INEGI, está creciendo alarmantemente el número de mexicanos en pobreza extrema siendo la población menor de 5 años la más vulnerable, **debido** al incremento en el costo de la canasta básica en México hoy día la ingesta de alimento es cada vez más deficiente. Debido al desarrollo

de modelos animales de experimentación en desnutrición, se han identificado alteraciones en el desarrollo cerebral que repercuten importantemente en la organización y la función cerebrales. Dado que la expresión de la conducta maternal o su inducción por exposición a crías recién nacidas (hembras adultas vírgenes, hembras juveniles, machos adultos y juveniles), atenúan los efectos de la restricción de alimento; se analizan algunos componentes de la conducta maternal de ratas Wistar macho juveniles desnutridos causados por la exposición crónica a crías recién nacidas de 1 a 7 días de edad.

## 2.- ANTECEDENTES

La nutrición, es el proceso a través del cual el organismo obtiene de los alimentos la energía y los nutrimentos necesarios para el sostén de las funciones vitales y de la salud. La ingesta inadecuada de alimentos en cantidad o calidad ocasionan la mala nutrición. La mala nutrición que resulta del consumo excesivo de alimentos o de energía conduce al sobre peso o la obesidad, al interactuar con factores genéticos, los patrones de consumo excesivo de determinados alimentos o nutrimentos pueden conducir a padecimientos como la hipocolesterolemia, la hipertensión arterial, la diabetes y algunos tipos de cáncer. Además la mala nutrición que también resulta del consumo deficiente de alimentos o nutrimentos se conoce genéricamente como desnutrición. La desnutrición tiene como causas biológicas inmediatas la ingestión dietética inadecuada, la insalubridad y la elevada incidencia de enfermedades infecciosas y parasitarias. La desnutrición afecta principalmente a los niños durante los primeros cinco años de vida. Provoca defectos en funciones como el crecimiento, el desarrollo y la respuesta inmunológica. La desnutrición durante la infancia se asocia con retardo en el crecimiento del cerebro y el desarrollo psicomotor, con mayor riesgo de morbilidad y muerte y con efectos adversos a largo plazo. La desnutrición moderada durante la niñez se asocia con disminución en el tamaño corporal, en la capacidad del trabajo físico y en el desempeño intelectual y escolar durante la adolescencia y la edad

adulta, además de disminución en la capacidad de aprendizaje. Mujeres con antecedentes de desnutrición durante la niñez, tienen hijos con menor peso al nacer. El bajo peso del infante a su vez aumenta el riesgo de morbilidad que acrecienta las condiciones de vida familiar (ENSANUT, 1999).

En 1988 se llevó a cabo la primera encuesta Nacional Probabilística sobre Nutrición y Alimentación en México obteniéndose como conclusiones que en la población participante con problemas de nutrición, hubo desmedro de 17.7%, bajo peso de 7.5% y emaciación (adelgazamiento) del 2%. También se encontraron diferencias en zonas del País habiendo aún más deficiencias en zonas rurales que en urbanas. En las zonas rurales se encontró un desmedro de 30% y en la zonas urbanas del 11%. La menor incidencia de desmedro se encontró en el primer año de vida con 8.2%, y éste fue en aumento en edades posteriores. Así, en el mes 12 y 24 de edad fue de 21.6%, y entre los meses 24 y 59, de 18.6% y 20.9% respectivamente. Otro aspecto importante que se encontró fue la anemia, la cual presentó un comportamiento homogéneo entre dichas regiones poblacionales (Rivera, 2000).

La desnutrición perinatal reconocida como la ingesta disminuida tanto en la cantidad como en la calidad del alimento, es una problemática de los países pobres y en vías de desarrollo como lo es México. Esta condición, adquiere mayor relevancia pues concurren invariablemente con ella la pobreza patrimonial e individual, la insalubridad ambiental y la escasa educación de los que la sufren que limitan el desarrollo intelectual y la esperanza de vida de los

afectados. Según el Fondo para la Infancia de la ONU (UNICEF), la desnutrición afecta a 146 millones de niños y causa la muerte de 5.6 millones de ellos al año. Asimismo, alrededor del 27% de la población infantil de los países en desarrollo tiene un peso inferior al normal, lo que permite percibir que cerca de 146 millones de niños y niñas están mal alimentados. De acuerdo al Banco Mundial más del 50% de los habitantes de México son pobres debido a la desigualdad en el ingreso económico y la marginación hacia las fuentes de trabajo. La décima parte más rica de la población en México gana más del 40% de los ingresos totales, mientras la décima parte más pobre solo tiene el 1.1%. Según el mismo Banco Mundial, alrededor del 53 % de los 104 millones de habitantes están en esta situación, definida como un nivel de consumo por debajo de las necesidades mínimas de alimentos básicos y algunos bienes no alimentarios básicos.

Dada esta situación del país y el impacto en los infantes, es necesario investigar los efectos que tiene la restricción de alimento en etapas tempranas de la vida, sobre la organización del tejido cerebral y su funcionamiento tanto en el corto como en el largo plazo. Para este fin, es necesario desarrollar modelos animales en los que se restrinja el aporte temprano de alimento, y sea posible conocer los mecanismos básicos del desarrollo cerebral y las repercusiones funcionales en el largo plazo (Salas y col., 1974; Regalado y col., 1999; Morgane y col., 2003).

## 2.1.- Efectos de la desnutrición temprana sobre el desarrollo cerebral

Mediante el empleo de distintos paradigmas de desnutrición en la rata, se ha establecido que la restricción perinatal de alimento es capaz de alterar la organización estructural y la función cerebral. Así, en estructuras como las áreas sensoriales primarias de la corteza cerebral, la amígdala, el hipocampo, el bulbo olfativo, el tálamo, el cerebelo y el tallo cerebral de manera general, las neuronas muestran pobre crecimiento de los árboles dendríticos, de las espinas y de las dimensiones de los somas neuronales. Por lo tanto, el daño ubicado en las zonas de recepción de la información aferente puede sufrir alteraciones en su integración y elaboración de respuestas que afectan a distintos efectores periféricos (Salas y col., 1974; McConnell y Berry, 1978; Salas y col., 1986; Escobar y Salas, 1993; Salas y col., 1994; Rubio y col., 2004; Torrero y col., 2005; Frías y col., 2006).

Otra esfera cerebral en la que la desnutrición perinatal provoca daño anatómico es el eje hipotálamo-hipófisis anterior, y sus órganos efectores. Así, se ha descrito que animales que sufren desnutrición en la vida temprana presentan alteraciones en el crecimiento corporal (hormona GH), en la liberación de hormonas tiroideas (T3 y T4), en la respuesta al estrés (ACTH), y en el desarrollo de las gónadas (HG). (Wimpfheimer y col., 1979; Rothwell y col., 1982; Bhatnagar y Meaney, 1995), (Fig. 4).

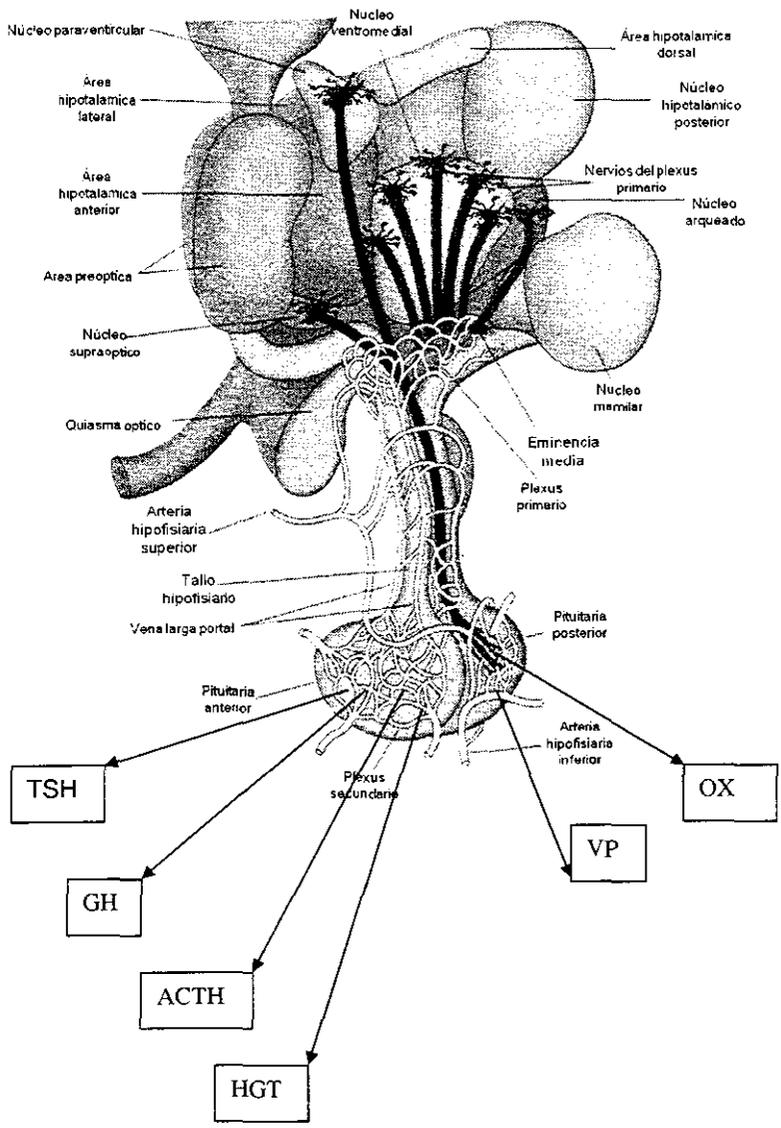


Figura 4. Eje hipotálamo-hipófisis. Modificado de Frohman, 1980.

Ox, oxitocina; VP, vasopresina; TSH, tirotrófina; GH, hormona del crecimiento; ACTH, adrenocorticotropina; HGT, hormonas gonadotrópicas.

## 2.2 Desnutrición perinatal y conducta maternal

De diferentes estudios se conoce que la conducta maternal normalmente se inicia antes del parto, generada por cambios endocrinológicos, y después del parto por la interacción de las crías recién nacidas con la madre (Rosenblatt y Siegel, 1981), (Figs. 5 y 6). Las hormonas que generan la conducta maternal durante el periodo prenatal actúan como un complejo de hormonas hipotalámicas que promueven la excitabilidad del músculo uterino y su desarrollo contráctil para el parto; incrementan el desarrollo del tejido mamario para la secreción láctea, y la contracción de su mioepitelio para la evacuación de leche. Sensibilizan al músculo uterino para la acción de la oxitocina durante el inicio y el sostenimiento del parto, y generando además efectos analgésicos. Por otro lado, estimulando la síntesis de la leche e incrementando la agresividad materna a los intrusos para proteger a su progenie (Pedersen y Pranger, 1979; Jenkin y Young, 2004; Condes-Lara y col., 2009).

## CAMBIOS HORMONALES DURANTE LA GESTACIÓN

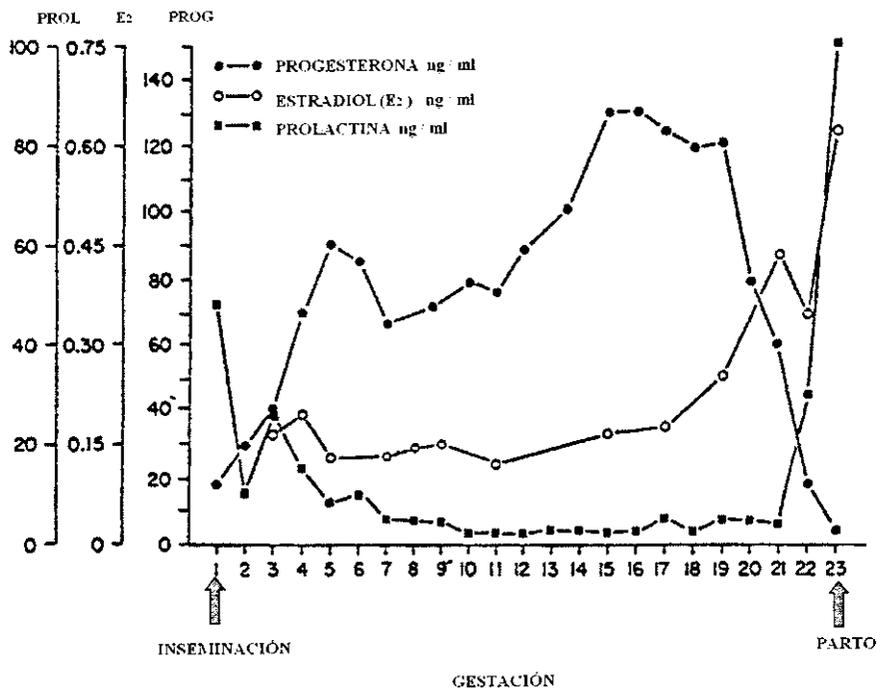


Figura 5. Concentración hormonal en plasma durante la gestación de la rata. Progesterona (Pepe y Rothchild, 1974); Estradiol (Shaikh, 1971); Prolactina (Morishige, y col., 1973). Rosenblatt y Siegel (1981).

# NÚMERO DE RECEPTORES A OXITOCINA DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

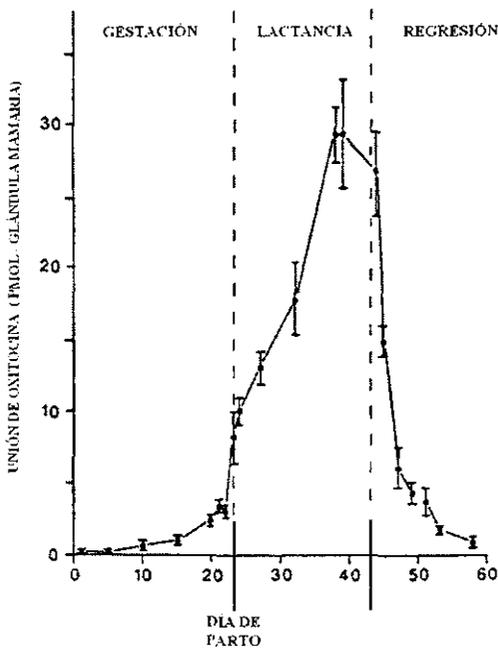


Figura 6. En esta gráfica, se muestran los cambios en la unión de oxitocina y sus receptores en la glándula mamaria de la ratona durante el curso de la gestación y lactancia. Nótese, que el mayor incremento de la unión de la oxitocina se da en la lactancia. (Modificado de Soloff y Wieder, 1983).

De otros estudios, se ha establecido que las hembras de rata desnutridas durante la vida temprana, y analizadas en el estado adulto en su desempeño como madres lactantes, muestran alterada expresión de los componentes conductuales de la crianza (Galler y Propert, 1981; Salas y col., 1984; Regalado y col., 1999; Salas y col., 2001). Paralelamente, su deficiencia maternal puede atenuarse mediante la aplicación temprana de estimulación sensorial (Salas y col., 2001). También se conoce que ratas adultas vírgenes, machos adultos, hembras y machos juveniles cuando son expuestos crónicamente a crías neonatas, son capaces de expresar conducta maternal a pesar de no encontrarse en condiciones hormonales *ad hoc*, o por ser del sexo opuesto (Rosenblatt, 1967).

### 2.3.- Sensibilización maternal por exposición a crías recién nacidas

El hallazgo de que las ratas pueden mostrar conducta maternal al exponerse a crías recién nacidas fue inicialmente propuesto por Wiesner y Sheard, quienes lo denominaron “concaveation” (1933). Esta concepción que alude a excavar formando una cavidad cóncava sobre una superficie relativamente rígida, que referida al fenómeno mencionado indicaría la aparición lenta y difícil de componentes de la conducta maternal, en un organismo no apto fisiológicamente para su expresión. El término “sensibilización” utilizado para referirse al mismo fenómeno fue posteriormente propuesto por Noirod (1972) y otros autores, para referirse a varios mamíferos como la rata, el ratón y el hámster que muestran esta conducta gradual y lentamente por la exposición

crónica a crías recién nacidas (Rosenblatt, 1967). En el presente estudio se define la sensibilización, como la inducción de componentes de la conducta maternal en ratas vírgenes, y machos provocada por la exposición diaria a crías recién nacidas.

El fenómeno de la sensibilización presentado por las ratas hembra adultas no lactantes ante crías recién nacidas ocurre progresivamente siguiendo una secuencia ordenada, que se inicia con un periodo corto de exploración agitada. Las crías son olidas repetidamente sin ser lamidas o contactadas. Las ratas adultas de forma alternada se aproximan y rápidamente se retiran de las crías dirigiéndose al extremo de la caja de observación, comportamiento que puede extenderse hasta por un periodo de seis a siete días, en los cuales las crías son activamente evitadas. Si intencionalmente el experimentador coloca a las crías en un espacio de la jaula, las ratas adultas reposan o se duermen en cualesquier otro lugar de ésta. Si por el contrario las crías son capaces de moverse, puede haber un corto estadio durante el cual las hembras adultas toleran pasivamente el contacto físico con las crías, para terminar alejándose de ellas. Finalmente, las hembras adultas pasan por un periodo prolongado de interacción con las crías en el que ocurren contactos frecuentes con ellas, las lamen y pronto las acarrearán hacia ella y comienzan a construir un nido a su alrededor (Gray y Chesley, 1984).

Las causas y los mecanismos por los que las hembras adultas no lactantes superan la aversión que normalmente tienen por los recién nacidos aún están bajo estudio, aunque se ha mencionado que pudiera provenir del desagrado que les provocan las excretas y olores de las crías, que inciden en el funcionamiento de los sistemas olfativo principal y accesorio (Fleming y Rosenblatt, 1974a; Fleming y col., 1979; Rosenblatt y col., 1979). Así, se conoce que las hembras adultas que se vuelven anósmicas experimentalmente, antes de la exposición a las crías, reducen significativamente sus latencias para iniciar la conducta maternal. Por otra parte, se sabe que alrededor del 50% de ellas inicia el acarreo y establecen contacto con los neonatos dentro de los primeros 15 minutos siguientes al inicio de la prueba (Mayer, 1983). En contraste, a las hembras adultas con capacidades olfativas normales usualmente les lleva cerca de 3 días para mostrar el comportamiento maternal.

#### 2.4.- Sensibilización en ratas machos juveniles por exposición a crías recién nacidas

Los machos adultos pueden ser sensibilizados, aunque sus latencias para iniciar la conducta maternal son significativamente más prolongadas que las de las hembras, y un gran número de ellos, no expresa conducta maternal dentro del margen temporal utilizado en los experimentos de sensibilización maternal en las hembras (Fleischer y col., 1981). Por otra parte, la incidencia de canibalismo de las crías por hembras y machos adultos es muy variable y depende de la cepa y la edad de las crías. De esta manera, la mayor incidencia

ocurre cuando las crías son recién nacidas (Paul y Kupferschmidt, 1975). Así mismo, mientras que las hembras adultas sensibilizadas desarrollan en forma ordenada la mayoría de los componentes de la conducta maternal, los machos adultos sólo muestran algunos de esos componentes siendo su comportamiento paternal errático, particularmente en la construcción del nido y en la adquisición de la típica postura arqueada en forma de campana sobre las crías (Fleischer y col., 1981; Mayer, 1983). Por otra parte, hay componentes de la conducta maternal normal que las hembras adultas sensibilizadas expresan de manera deficiente, tal es el caso de la agresión maternal hacia intrusos o ante un depredador. La madre lactante normal dirige mordidas hasta 15 veces a un depredador intruso en comparación con la hembra adulta sensibilizada que sólo lo hace 1 a 2 veces durante la prueba (Erskine, 1978; LeRoy y Krehbiel, 1978). Por otro lado, cuando la caja de crianza se conecta a un laberinto en T para evaluar el acarreo de las crías colocadas en alguna de las ramas de éste, las ratas adultas sensibilizadas son más titubeantes para alejarse de la caja de crianza y recorrer el laberinto para acarrear a un mayor número de crías, comparadas con las madres lactantes normales, lo que conduce a un menor número de crías acarreadas (Stern, 1977).

Otro aspecto de gran interés relacionado con la sensibilización concierne a si las ratas hembras durante su estado juvenil son capaces de exhibir conducta maternal inducida por la exposición a crías recién nacidas. Los estudios previos han mostrado que efectivamente las ratas juveniles muestran la mayor parte de los componentes de la conducta maternal hacia crías recién nacidas antes del

periodo de la pubertad. Así, cuando a ratas juveniles de 20 a 22 días de edad se les retira de sus madres y hermanos de camada por periodos breves, cuando se les expone a crías neonatas, tienden a lamer, manipular, acarrear a las crías y construyen nido e incluso duermen con ellas (Mayer y Rosenblatt, 1979). Las ratas juveniles machos y hembras de 22 días cuando se les expone a crías recién nacidas de manera continua, excepto por 2 h cuando se les regresa con la madre al nido, son capaces de acarrear a las crías pequeñas siendo su latencia de inicio de la conducta de acarreo de 1.9 días, que contrasta con la latencia de 4.1 a 6.6 días que presentan las ratas juveniles de 30 a 54 días de edad, que ya son menos sensibles a la exposición de crías pequeñas que las juveniles de 22 días de edad.

Cuando se expone a ratas juveniles de 45 días de edad que ya han entrado en la etapa de la pubertad a ratas recién nacidas, las hembras requieren significativamente menos tiempo (3.5 días) para sensibilizarse maternalmente. En contraste, los machos de 45 días de edad requieren significativamente de más tiempo de exposición a las crías neonatas (10 días), que los machos de 30 días de edad, y significativamente más que las hembras de 45 días de edad (Mayer, 1983).

## 2.5.- Inmunoreactividad c-Fos en el substrato neuronal de la conducta maternal durante la sensibilización

En un experimento realizado por Kalinichev y col. (2000) se analizó la cantidad de células inmunoreactivas a c-Fos, en distintas regiones cerebrales identificadas de ratas juveniles de 27 días de edad y ratas adultas de 60 días. Las ratas se volvieron maternales por un proceso de sensibilización. Al lograr la conducta materna, se retiraron de las crías por una noche, al siguiente día se expusieron a las crías por dos horas y se sacrificaron. Se descubrió que la habénula lateral era la única área donde los animales maternales, tanto juveniles como adultos, tenían más células inmunoreactivas a c-Fos que los sujetos control. En los individuos maternales adultos, el número de células positivas a c-Fos se incrementa en el área preóptica media y sus proyecciones al núcleo del lecho ventral de la estría terminal, el núcleo del lecho dorsal de la estría terminal y los núcleos cortical y medial de la amígdala (Numan y Numan, 1997). Los autores concluyen que la habénula lateral juvenil participa en el circuito neural que mantiene la conducta materna de una forma adulta. El que no se encuentren células inmunoreactivas a c-Fos en las regiones anteriores en los sujetos juveniles, puede manifestar inmadurez anatómica en estas mismas regiones.

## 2.6.- Substrato neuronal de la conducta materna

El conocimiento de las estructuras cerebrales que participan formando un circuito en la regulación de la conducta materna, deriva de experimentos diversos utilizando diferentes metodologías. Así, en la rata se ha empleado la estimulación eléctrica localizada de áreas específicas, lesiones cerebrales

puntuales electrolíticas, métodos psicofarmacológicos administrando fármacos agonistas y antagonistas de diversos neurotransmisores, inyección de hormonas y neurotransmisores mediante cánulas finas dirigidas a puntos específicos del circuito materno, por medio de sondas para obtener líquido de diálisis, y el inmunomarcaje de proteínas producto de genes de expresión temprana que reflejan actividad neuronal (c-Fos), o el marcaje de sustancias neuroactivas o sus receptores específicos en áreas restringidas del cerebro (Numan e Insel, 2003) (Fig. 7).

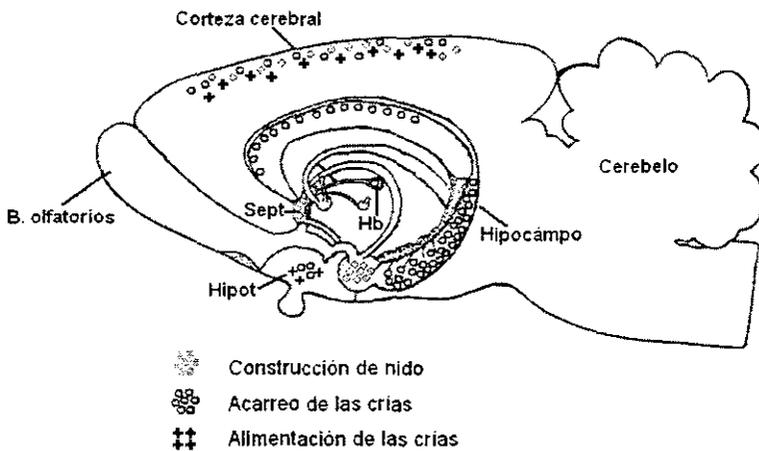


Figura.7. Se indican algunas de las estructuras del SNC relacionadas con la expresión de la conducta materna (modificado de Regalado y col., 1997).

El aislamiento durante el periodo posnatal causa en las crías, cuando adultas, una enorme carencia en el despliegue de la conducta materna, déficit de atención, además de caracterizarse por ser más impulsivas e hiperactivas y emocionalmente más reactivas, en comparación con las hembras criadas por su propia madre, Melo y Fleming (2006), (Fig. 8).

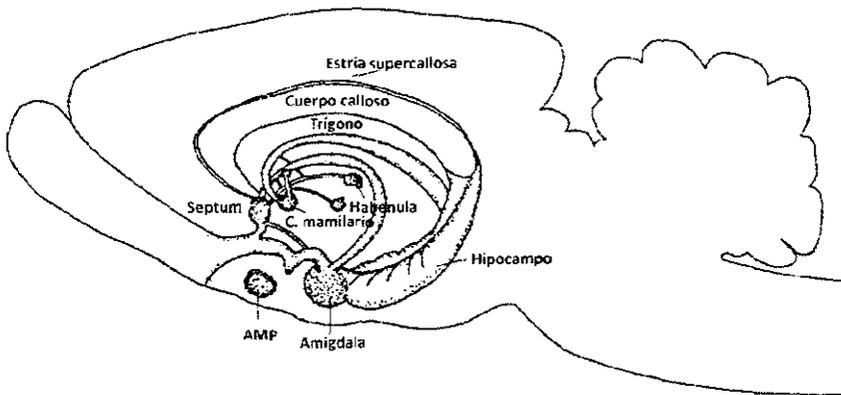


Figura 8. Corte sagital del cerebro de rata donde se muestran las diferentes áreas neuronales del circuito que regula la conducta materna.

De esta manera, se ha descrito que el circuito estaría integrado por la neocorteza, el área preóptica media, el núcleo del lecho de la estria terminal que proyectan hacia el área tegmental ventral del mesencéfalo. También incluye al septum lateral, el hipocampo, el cíngulo, el complejo habenular, el núcleo ventromedial del hipotálamo y la sustancia gris periacueductal.

Los sistemas olfativo principal y el accesorio, proyectan hacia la amígdala medial, de la cual surgen proyecciones a la estría terminal, al área preóptica medial y el núcleo ventromedial del hipotálamo. El área preóptica medial y el núcleo del lecho de la estría terminal, se propone que son estructuras que modulan el aspecto motivacional de la conducta maternal, y que son sitio de acción de hormonas durante la gestación tardía. Por otra parte, el bulbo olfativo y sus conexiones hacia la amígdala participarían inhibiendo la conducta maternal (Beach, 1937; Fleischer y Slotnick, 1978; Numan y Callahan, 1980; Murphy y col., 1981; Corodimas y col., 1993; Numan, 1994; Matthews-Felton y col., 1995; Numan y Sheehan, 1997). Así mismo, el resto de las áreas cerebrales involucradas en la conducta maternal fuera del bulbo olfativo y la amígdala temporal al lesionarlas, reducen significativamente la expresión de la conducta maternal en diferentes grados dependiendo del tamaño de las lesiones (Regalado y col., 1999).

La Tabla I incluye una breve revisión de los efectos provocados sobre la conducta maternal de la rata en tres de sus componentes, al lesionar diversas estructuras del circuito neuronal que integra la información en la rata lactante. Nótese, que algunas lesiones provocan pequeñas alteraciones conductuales, en cambio otras como el área preóptica media hipotalámica o la lesión en amplias zonas de la corteza cerebral hacen desaparecer el comportamiento maternal. Asimismo, hay otras partes del circuito neuronal como la amígdala temporal y el bulbo olfativo, que al lesionarse incrementan la conducta maternal hacia las crías recién nacidas.

Tabla I. Efectos de lesiones en diferentes áreas cerebrales sobre la conducta materna de la rata.

**PAUTAS  
CONDUCTUALES**

<b>Autores</b>	<b>Construcción del nido</b>	<b>Acarreo de crías</b>	<b>Tiempo de alimentación</b>	<b>Estructura lesionada</b>
Beach, 1937	Cesa	Cesa	Cesa	Neocorteza 40% (rata)
Stone, 1938	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Neocorteza (rata)
Fisher, 1956	Cesa	Cesa	Cesa	Área preóptica media
Slotnick, 1967	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Cíngulo
Cruz, 1972	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Corteza medial, hipocampo y septum
Numan, 1974	Cesa	Cesa	Cesa	MPOA
Slotnick, 1975	Facilita	Facilita	Facilita	Amígdala
Beckstead, 1976	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Corteza medial, Hipocampo y septum
Swanson, 1979	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Hipocampo y septum
Terlecki, 1978	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Fimbria
Fleischer, 1978		Deficiente		Septum
Olton, 1979	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Septum, hipocampo
Murphy, 1981	Cesa	Cesa	Cesa	Neocorteza + cíngulo e hipocampo (hamster)
Numan, 1985	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Neocorteza
Rosenblatt, 1988	Facilita	Facilita	Facilita	B. olfatorio
Corodimas, 1993	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Habénula lateral
Numan, 2007	Cesa	Cesa	Cesa	MPOA

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Debido a que se conocen parcialmente los efectos del ayuno crónico sobre el desarrollo de la conducta y del impacto sobre estructuras de la esfera sensorial, y que este daño en la mayoría de los casos es irreversible. Asimismo, con fundamento en que se dispone del modelo de la rata desnutrida, para el análisis experimental de los mecanismos asociados al daño cerebral temprano, y la expresión de la conducta maternal. Por otra parte, a que este factor nocivo va asociado en el largo plazo con alteraciones en la expresión de la conducta maternal. En el presente estudio, se analiza la sensibilización maternal por exposición a crías recién nacidas, en ratas macho juveniles de la variedad Wistar que fueron desnutridas durante la etapa perinatal.

#### 4.- JUSTIFICACIÓN

Con fundamento en que se conocen parcialmente los efectos causados por el ayuno perinatal y sus consecuencias sobre del desarrollo cerebral en los seres humanos, y que por razones éticas y morales no es posible averiguarlo realizando maniobras experimentales en los seres humanos, es necesario utilizar el modelo de la rata desnutrida para evaluar los efectos sobre el sistema nervioso central. Tanto los seres humanos como la rata de laboratorio pertenecen a las especies altriciales, esto es, especies que al nacimiento muestran notable inmadurez y que requieren de la participación estrecha de la madre para sobrevivir. En este trabajo, se utilizó el modelo de la rata desnutrida juvenil expuesta a crías nacidas con el propósito de analizar la sensibilización maternal y sus posibles mecanismos.

El estudio es relevante, debido a que enfoca el análisis de los mecanismos de la desnutrición perinatal en la extensión de la preferencia por el cuidado de la progenie en los sujetos macho que se desconocen. Asimismo, indagar sobre el desarrollo de componentes de la conducta maternal en sujetos que fisiológicamente no son aptos para expresar conducta maternal, y de los cuales no se tiene información.

TESIS/UCOBA

## **5.- HIPÓTESIS**

La desnutrición perinatal en ratas machos jóvenes producirá alteración en la expresión de la conducta maternal inducida por la exposición crónica a crías recién nacidas.

## **6.- OBJETIVOS**

### **6.1.- Objetivo general**

Caracterizar algunos componentes de la conducta maternal de ratas machos en diferentes estados funcionales y condiciones de alimentación.

### **6.2.- Objetivos Particulares**

- Analizar la respuesta maternal de ratas machos juveniles.
  
- Caracterizar el desarrollo de la sensibilización maternal en ratas machos jóvenes desnutridas durante el periodo perinatal.

## 7.- MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1.- Condiciones generales de crianza

El presente estudio se llevó a cabo en 12 ratas machos de la variedad Wistar (*Rattus norvegicus*) de 35 a 59 días de edad. Los animales del estudio provinieron del bioterio del Instituto de Neurobiología del Campus UNAM Juriquilla, Querétaro y fueron mantenidos en condiciones de luz/oscuridad 12/12 h (luces a las 0700h), con humedad del 40-50%, con temperatura de  $24 \pm 1^\circ \text{C}$ , con acceso libre al agua y el alimento según corresponda al grupo experimental. El protocolo y las maniobras experimentales utilizadas en el estudio, fueron aprobados por el Comité Local de Bioética del Instituto de Neurobiología de la UNAM. Asimismo, estos procedimientos están acordes con las guías internacionales establecidas para el manejo y uso de animales de experimentación (NRC, 2003), (Fig. 9).

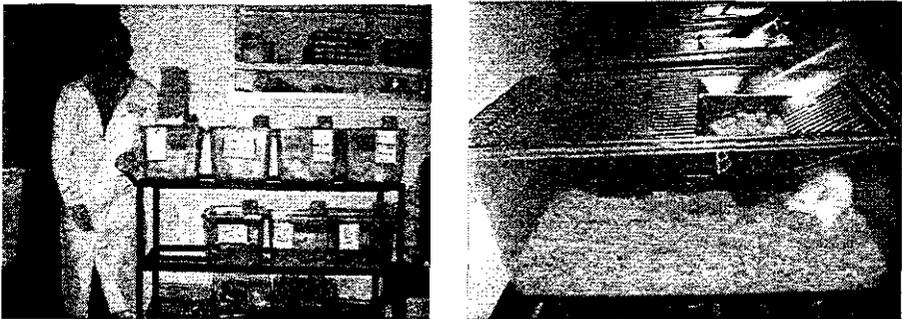


Figura 9. Estantes y condiciones de crianza de los animales utilizados en el estudio.

## 7.2.- Grupos experimentales

El total de los 12 sujetos que participaron en el estudio se dividieron en dos grupos experimentales como se describe a continuación:

### 7.3.- Grupo Control (GC)

Para la integración de este grupo, los animales (n=6 sujetos) se obtuvieron colocando en una caja de plástico transparente (50 x 40 x 20 cm) 4 hembras con un macho normal para la cruce. Por las mañanas (0900 h), se realizó diariamente frotis vaginal a las hembras con el propósito de encontrar por microscopía de luz en los frotis obtenidos la presencia de espermatozoides. Cuando estos fueron observados, se tomó a ese día como día cero de gestación (G0). Ya preñadas las hembras fueron separadas en cajas de plástico transparentes individuales (42 x 30 x 20 cm), con libre acceso al alimento (chow de Purina) y al agua. Las crías de este grupo provinieron de madres gestantes con libre acceso al agua y alimento durante la gestación y la lactancia, hasta el día 25 de edad cuando fueron destetadas. Después del destete, continuaron con alimentación a libre demanda y cuando alcanzaron la edad de 35 días, se utilizaron para el experimento de sensibilización maternal.

#### 7.4.- Grupo Desnutrido (GD)

En este grupo los animales fueron obtenidos por hembras adultas con una buena nutrición y cruzados con machos de igual forma sanos y bien nutridos. Se siguió el mismo método de cruce del grupo control. Al separar las hembras ya gestantes en cajas de plástico transparente (42 x 30 x 20 cm), fueron expuestas a una dieta especial de alimentación con el propósito de promover su desnutrición así como la de sus crías perinatalmente. Así del día G0 al-G6, se les dio el 100% (15.2 g) de la dieta balanceada; del día G7 al G12, con el 50% (7.6 g); del G13 al G18, con el 70% (11.7 g) y del G19 al parto con el 100% (15.2 g) de la misma (Rubio y col., 2004). Después del parto la desnutrición de los neonatos continuó permaneciendo 12 h con una madre libre de sus pezones, y 12 h con otra ligada de sus conductos galactóforos. Siguiendo este procedimiento, se atenúan los efectos que pueda producir en las crías la privación sensorial ya que estas en todo momento las crías tienen a la madre, hermanos y el ambiente del nido (Lynch, 1976).

Al cumplir los 25 días de edad las crías se destetaron separándolas por grupos de hembras y machos, y colocadas en cajas de plástico transparente (50 x 40 x 20cm) en condiciones de bioferio y con libre acceso al alimento y agua. Cuando los sujetos alcanzaron la edad de 35 días fueron utilizados para las pruebas de sensibilización maternal como en el caso del GC (Fig. 10).

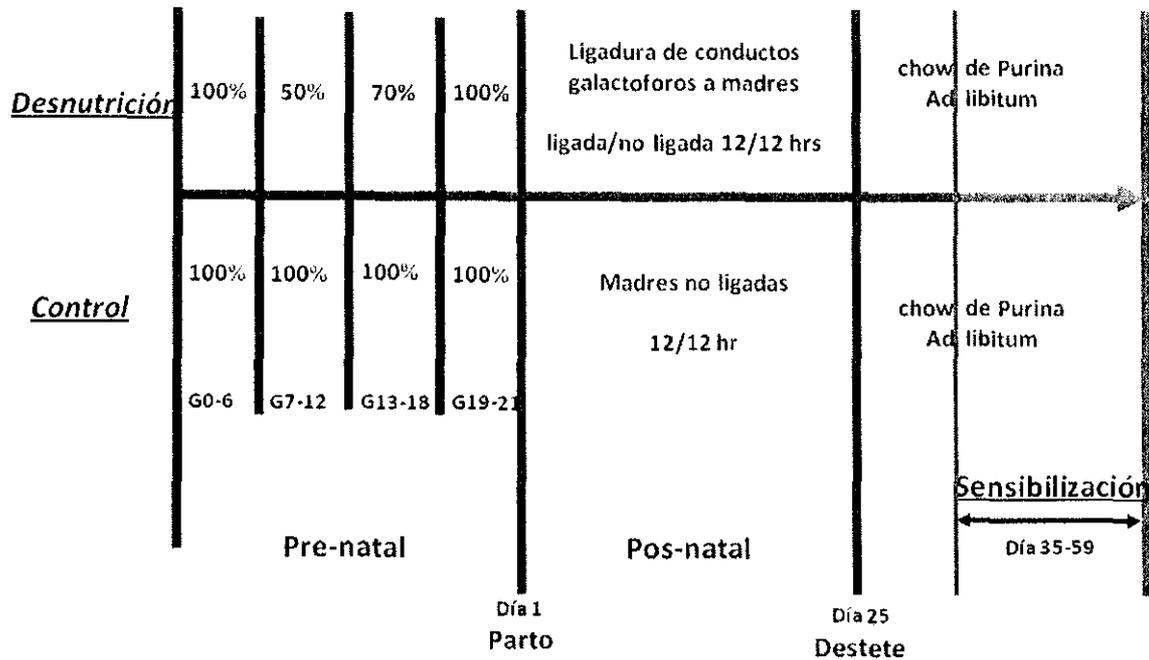


Figura 10. Método de desnutrición y periodo de sensibilización.

## **8.- Procedimiento conductual**

### **8.1.-Sensibilización por exposición a crías recién nacidas**

En cada uno de los machos juveniles de los distintos grupos experimentales, la inducción de la conducta maternal por exposición a crías recién nacidas se realizó en cajas de plástico transparente de maternidad (45 x 25 x 20 cm) con cama de aserrín de 3 cm, sin agua y alimento. El experimento se realizó en el nicho materno (caja de la madre) la caja contenía al macho juvenil control o desnutrido según el caso, con 6 crías control recién nacidas (días 1-7 de edad) en un cuarto amortiguado al sonido (3.00 x 3.50 x 2.10 Mt) con temperatura 25° C se obtuvo un registro diario de 60 min, de los cuales sólo se grabaron los primeros 20 min, continuándose con observación directa por los 40 min restantes. Este método se utilizó, debido a la poca frecuencia en la expresión de los componentes de la conducta maternal post sensibilización. Para el registro en video se utilizó un equipo de circuito cerrado de marca Canon, modelo Rebel T1i EOS 500, colocando a 80 cm de distancia de la caja de registro (Fig. 11). Para el control de la temperatura de la caja de registro y de las crías recién nacidas, se utilizó una lámpara convencional (28° C) a un metro de distancia durante los 60 minutos del registro. Las observaciones se hicieron iluminando la cámara con luz roja (75 W), a temperatura ambiente (25° C), y renovando cada semana a las 6 crías (expuestas a los machos) ambos sexos

provenientes de 4 camadas normales de la misma edad. Los registros se llevaron a cabo diariamente una hora por día (días 1 al 21 del experimento entre las 1000-1200 h).

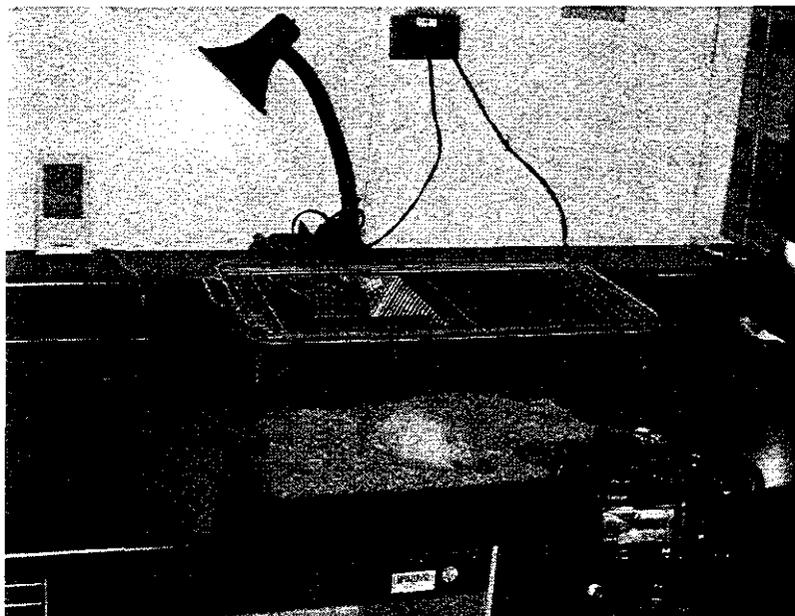


Figura. 11. Equipo de circuito cerrado utilizado para el registro conductual durante la realización de esta investigación. Nótese la presencia del macho juvenil en la caja de registro y las crías durante el periodo de sensibilización.

## 8.2.- Medición de los componentes de la conducta maternal

De las grabaciones obtenidas en video, se hicieron mediciones en cámara lenta de la frecuencia de los siguientes componentes de la conducta maternal: **a)** olfateo, **b)** acercamientos, **c)** contactos con crías, **d)** manejo del aserrín, **e)**

acarreo de crías, **f**) lamido de las crías; **g**) posición de campana y **h**) autoaseo. Tales componentes de la conducta maternal presentados por los machos juveniles como resultado de la exposición a crías neonatas se definieron como sigue: *olfateo*, la rata olfatea a las crías movilizandó sus vibrisas; *acercamientos*, la rata se aproxima a las crías sin tomar contacto con ellas; *contactos con crías*, la rata toma contacto corporal con las crías; *manejo de aserrín*, la rata moviliza el aserrín con el tren posterior en varias direcciones semejanáo la construcción de nido; *acarreo*, la rata toma a la cría por el lomo con el hocico y lo transporta; *lamido de las crías*, la rata lame diferentes partes del cuerpo de las crías; *posición de campana*, la rata se coloca sobre las crías describiendo una postura de campana; *autoaseo*, la rata se acicala diferentes partes de su cuerpo (Figs. 12, 13, 14).

## METODOLOGÍA

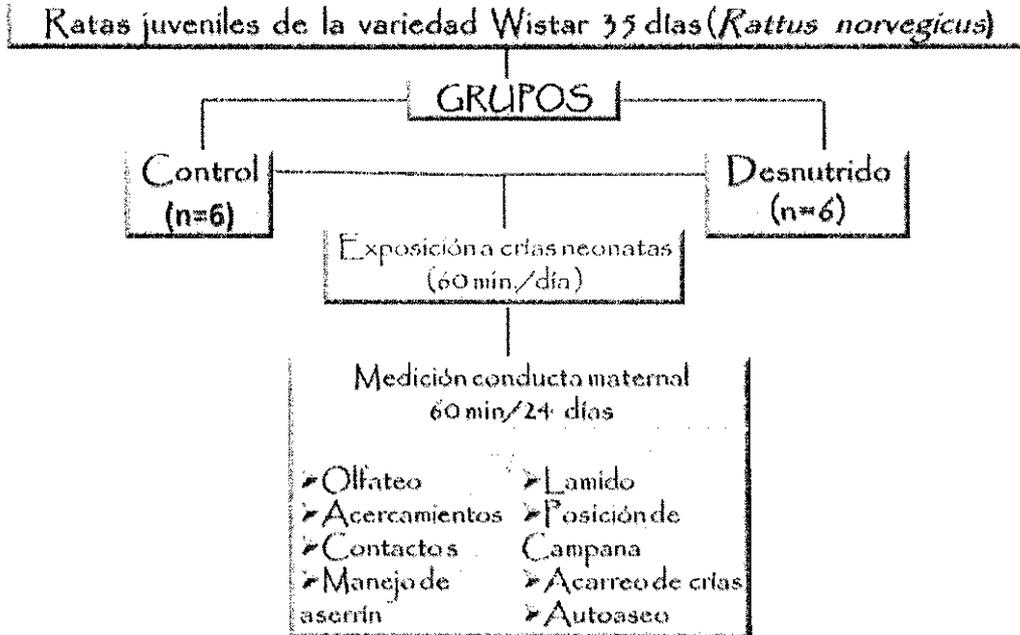


Figura 12. Metodología utilizada para la formación de los grupos experimentales y los parámetros conductuales evaluados.

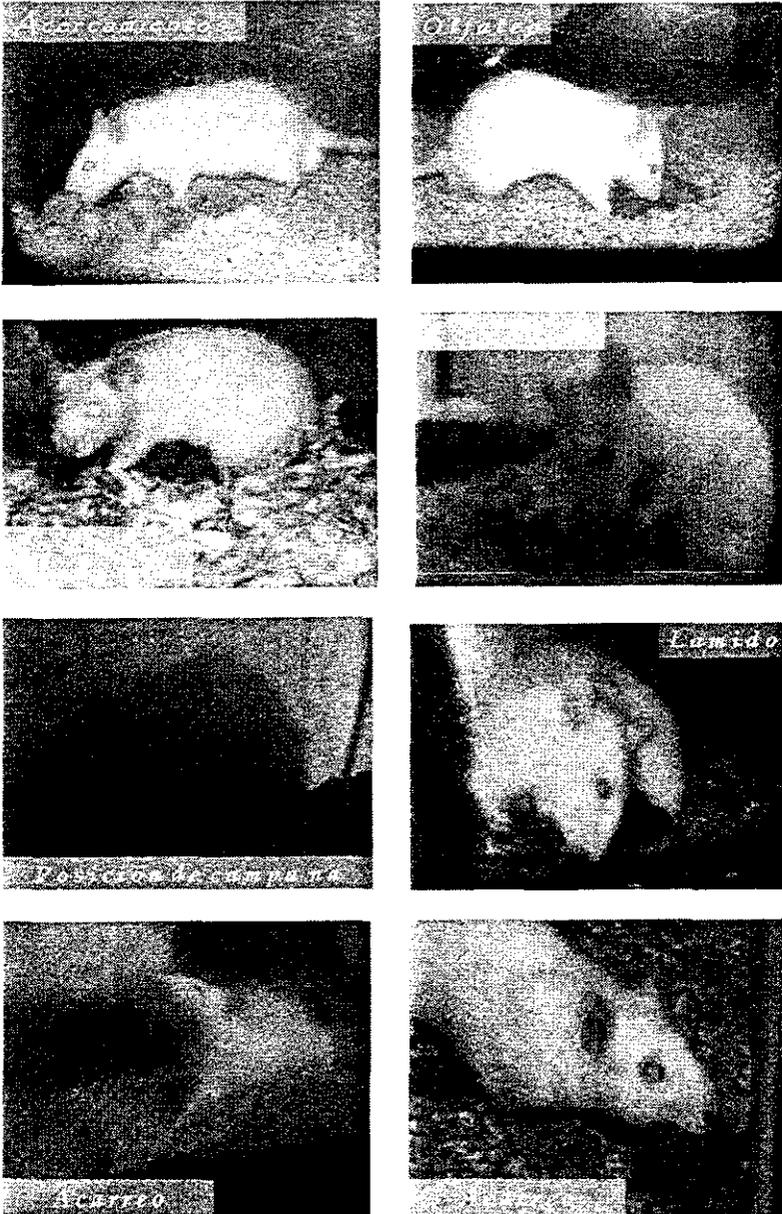


Figura 13. Se muestran diferentes componentes de la conducta maternal de la rata durante el periodo de sensibilización.

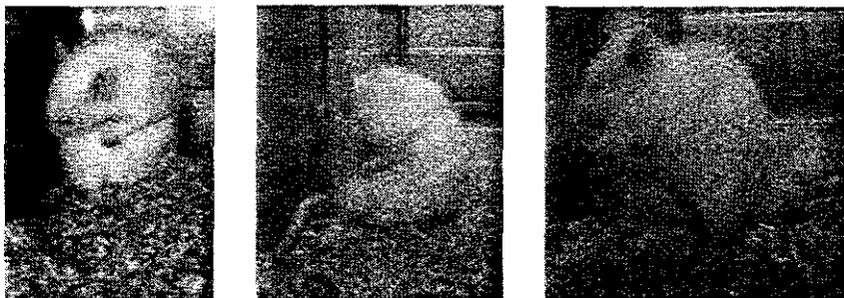


Figura 14. Componentes del autoaseo en la rata.

### 8.3.- Análisis estadístico

Los puntajes experimentales obtenidos en cada grupo experimental, componente de la conducta maternal y días del estudio se analizaron con el paquete estadístico Systat, versión 11.0. y Statistica versión 6. Con el propósito de definir la mejor forma de evaluar estadísticamente los resultados obtenidos en cada uno de los grupos experimentales, se realizó inicialmente un análisis de varianza (ANOVA) para muestras repetidas a lo largo de los 24 días del estudio. Así mismo, el análisis de cada componente de la conducta maternal formando 4 bloques de edades 6 días cada uno (1-6, 7-12, 13-18 y 19-24 días de exposición) aplicándose en cada caso un ANOVA de una vía, 2(condiciones de nutrición) x 4(bloques de exposición). En todos los casos, se aplicó la prueba *post hoc* de Fisher LSD para cada uno de los bloques de registro de cada componente de la conducta maternal. El nivel mínimo de significación se fijó en el  $p \leq 0.05$ . La elaboración de las gráficas fue con ayuda del software Sigma Plot versión 10.0.

## 9.- RESULTADOS

En un contexto general, los hallazgos del presente estudio muestran que la restricción perinatal de alimento altera tanto el desarrollo físico de los machos juveniles, como la expresión de algunos de los componentes de la conducta maternal inducida por la exposición crónica a crías recién nacidas.

### 9.1.- Efectos sobre el peso corporal durante la sensibilización maternal

Las comparaciones estadísticas (ANOVA) de los puntajes obtenidos en el peso corporal de los sujetos juveniles a lo largo del estudio, mostraron efectos significativos de baja de peso asociados a la dieta,  $F(1,10)=63.93$ ,  $p<0.00001$ , y también en la comparación por bloques,  $F(5,50)=288.14$ ,  $p<0.00001$ . Asimismo, hubo efectos de interacción entre el factor dieta por los bloques,  $F(5,50)=8.89$ ,  $p<0.00004$ . Las comparaciones *post hoc* realizadas en cada uno de los bloques de 5 días, indicaron efectos de reducción de peso en los bloques del 2 al 6 en los juveniles desnutridos que fueron estadísticamente significativos ( $p<0.05$ ). La comparación estadística entre el total de los valores de los bloques, indicó valores menores para los desnutridos en comparación con sus testigos. En ambos grupos experimentales hubo un incremento gradual de peso corporal durante los días del estudio, siendo este incremento menor para los sujetos desnutridos comparado con el de los testigos. Este incremento de peso

estuvo asociado al crecimiento corporal de los sujetos juveniles, posterior a los 35 días de edad (Fig. 15).

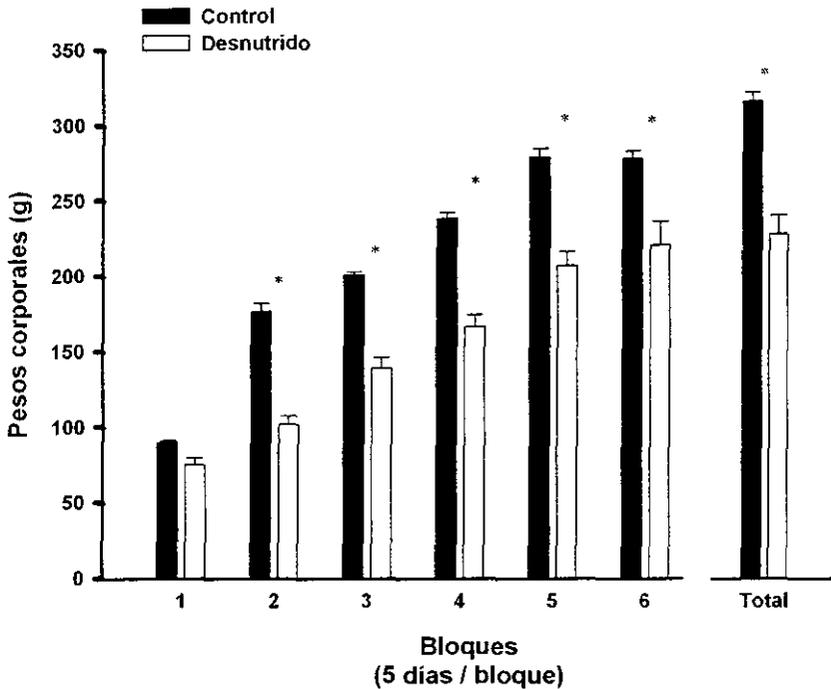


Figura 15. Pesos corporales. Se muestran los puntajes en medias y el EEM de los grupos control y desnutrido a lo largo de 24 días durante el procedimiento de sensibilización maternal. Los sujetos desnutridos presentaron una reducción de peso significativo ( $p < 0.000012$ ) a lo largo del estudio.

En esta figura, el número de las muestras en cada bloque es de  $n=6$  sujetos.

\* En éstas y en las siguientes figuras indica diferencias significativas,  $p < 0.05$ , (Prueba de Fisher LSD).

De manera cualitativa y aunque no evaluada, los sujetos juveniles desnutridos en la etapa perinatal fueron de talla menor, con rala implantación de pelo, y de menor grosor en el pániculo adiposo comparados con sus testigos (Fig. 16).

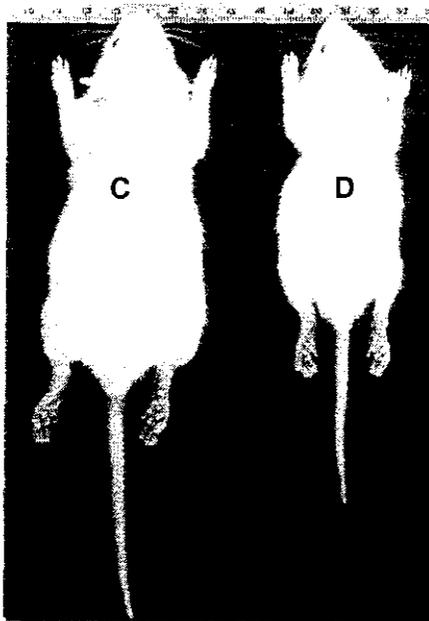


Figura 16. En la imagen se muestra el diferente crecimiento en tamaño de una rata control (C) y una desnutrida (D) a los 25 días de edad.

## 9.2.- Efectos de la sensibilización maternal sobre los parámetros conductuales evaluados en ambos grupos experimentales

En relación con las comparaciones estadísticas (ANOVA) de los puntajes obtenidos en los diferentes parámetros conductuales de los sujetos juveniles de ambos grupos experimentales, se obtuvieron los siguientes resultados:

En relación con el olfateo no hubo diferencias significativas asociadas a la dieta,  $F(1,10)=1.76, p=0.21$ , pero si respecto a los bloques,  $F(3,30)=8.88, p<0.00002$ , y sin interacciones entre los factores. Las comparaciones *post hoc* realizadas en cada uno de los bloques a lo largo de la exposición a las crías recién nacidas, no mostraron diferencias significativas en ninguno de los bloques ( $p>0.05$ ), y tampoco en el total de ellos. En estas comparaciones solo pudo observarse una mayor frecuencia de olfateos en los juveniles desnutridos durante la etapa perinatal (Fig. 17).

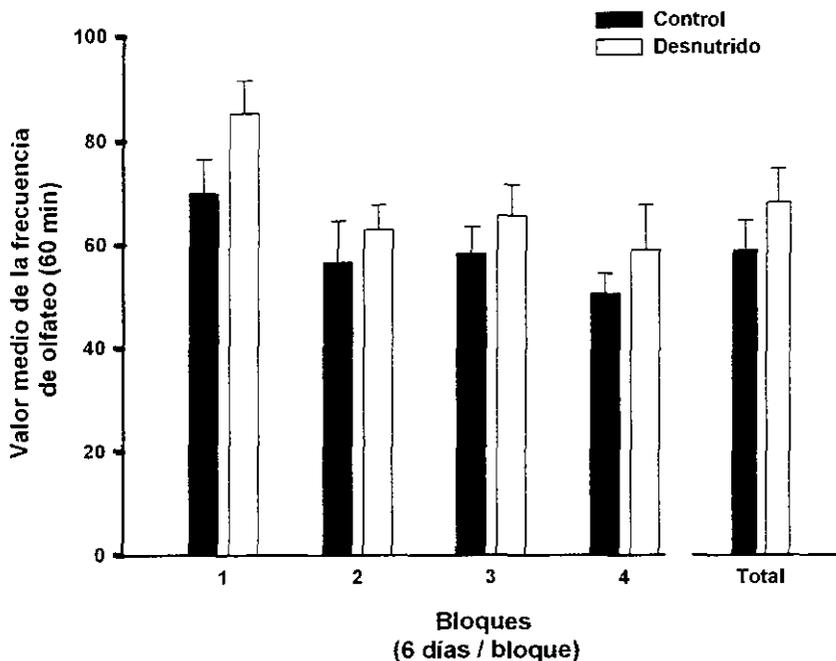


Figura 17. **Olfateo a crías.** Las pruebas *post hoc* no indicaron diferencias significativas, del olfateo en el grupo desnutrido. En ésta, y en las siguientes gráficas cada bloque corresponde a 6 días de registro.

Para el caso de las comparaciones en los puntajes de frecuencia de los acercamientos a las crías recién nacidas, se observó reducción significativa en los sujetos desnutridos en la vida temprana,  $F(1,10)=5.72, p<0.03$ , así como en la asociada a los bloques de días,  $F(3,30)=5.95, p<0.002$ . No se observaron efectos de interacción entre los factores. En las comparaciones *post hoc* realizadas a lo largo de los días del estudio, los sujetos juveniles desnutridos en la etapa perinatal redujeron significativamente ( $p<0.05$ ) su

frecuencia de acercamientos en la mayoría de los bloques de días, y en la comparación total de los mismos (Fig. 18).

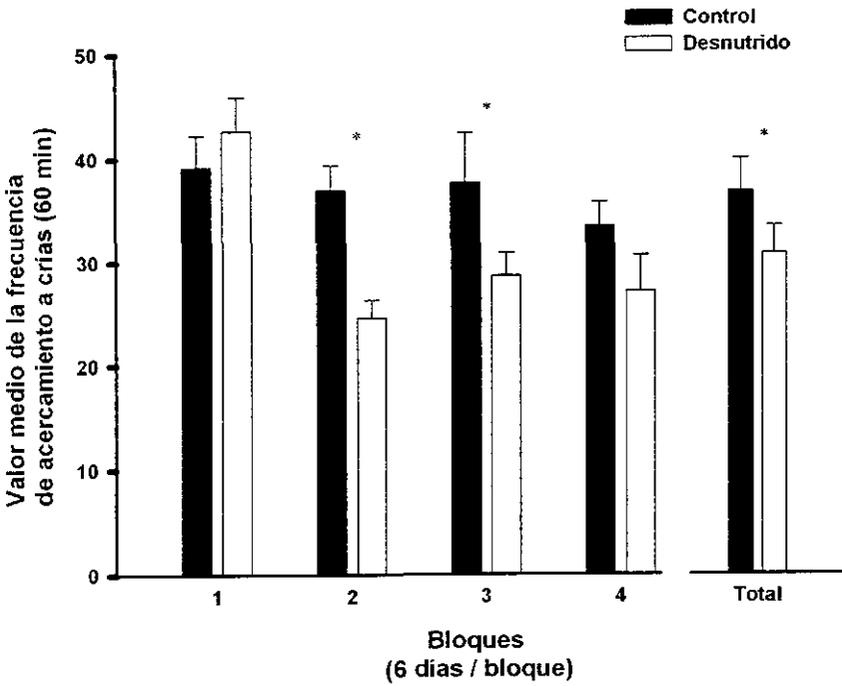


Figura 18. **Acercamientos a crías.** Las pruebas *post hoc* muestran diferencias significativas en los bloques 2, 3, y en el total de ellos. Hubo solo tendencias a disminuir los acercamientos a las crías durante el proceso de

Las comparaciones estadísticas en la frecuencia de contactos con las crías a lo largo de los días del estudio, no mostraron diferencias significativas asociadas a la dieta,  $F(1,10)=2.27$ ,  $p=0.16$ , con efectos significativos asociados a las comparaciones en bloques,  $F(3,30) 2.42$ ,  $p<0.05$ . No se encontraron efectos de interacción entre los factores. Las comparaciones *post hoc* llevadas a cabo a lo largo de los días de bloques, solo mostraron diferencias significativas en el bloque 3 ( $p>0.05$ ), y para los demás bloques mostraron una tendencia a reducirse los valores de la frecuencia de contactos en los juveniles desnutridos (Fig. 19).

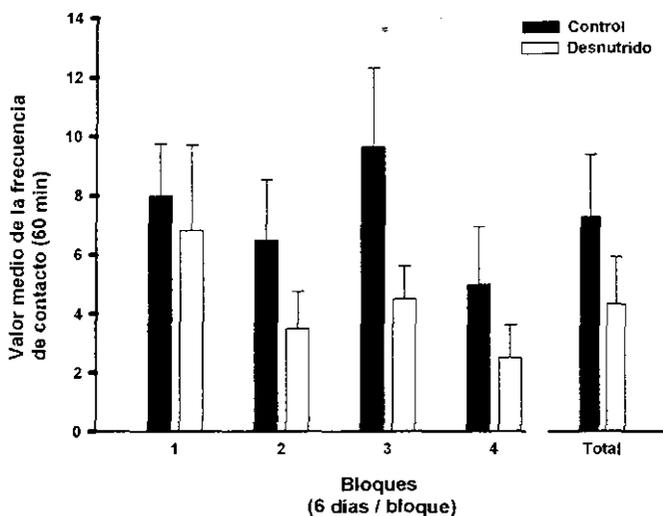


Figura 19. **Contactos con las crías.** Las pruebas *post hoc* no mostraron diferencias significativas en los días del estudio, observándose sólo tendencias a disminuir el contacto con las crías en el grupo desnutrido.

Con relación a las comparaciones en los puntajes de la frecuencia de manejo de aserrín, se encontraron reducciones significativas en los sujetos desnutridos,  $F(1,10)=4.36$ ,  $p<0.05$ , sin efectos en las comparaciones de los bloques de días del estudio. Tampoco se encontraron efectos de interacción entre los factores. Con respecto a las comparaciones *post hoc*, sólo hubo efectos de reducción significativa ( $p<0.05$ ) en el bloque 4 y en el total de ellos (Fig. 20).

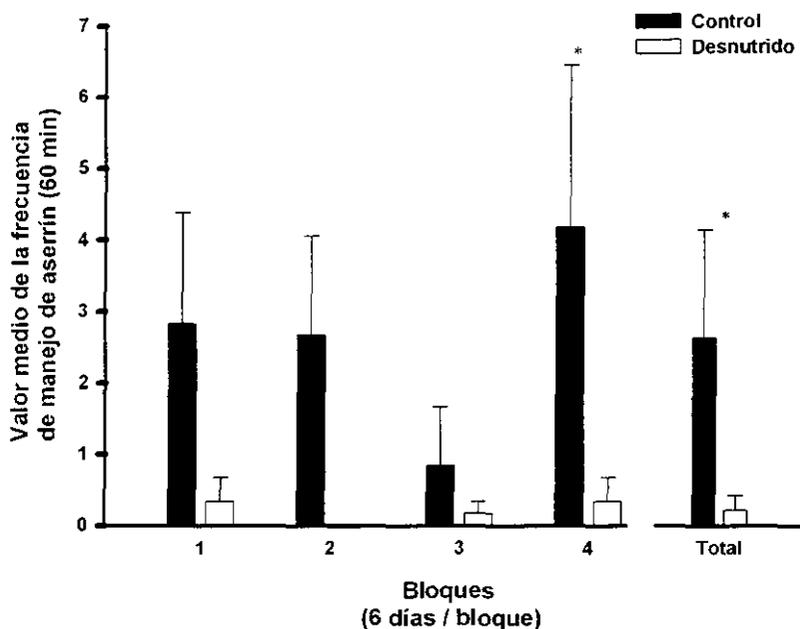


Figura 20. **Manejo de aserrín.** Las pruebas *post hoc* mostraron diferencias significativas ( $p<0.05$ ) en el bloque 4 y en el total de ellos, con una tendencia del grupo desnutrido a disminuir sus valores en los bloques 1, 2 y 3.

Con relación a las comparaciones en la frecuencia de lamidos entre los grupos experimentales, no se encontraron efectos asociados ni a la dieta, ni tampoco a las comparaciones por los bloques a lo largo del estudio. No hubo interacción entre los factores. En las comparaciones *post hoc* en cada uno de los bloques de días, no se observaron diferencias significativas ( $p > 0.05$ ), sino solo una tendencia a reducirse los valores en los sujetos juveniles desnutridos durante la etapa perinatal (Fig. 21).

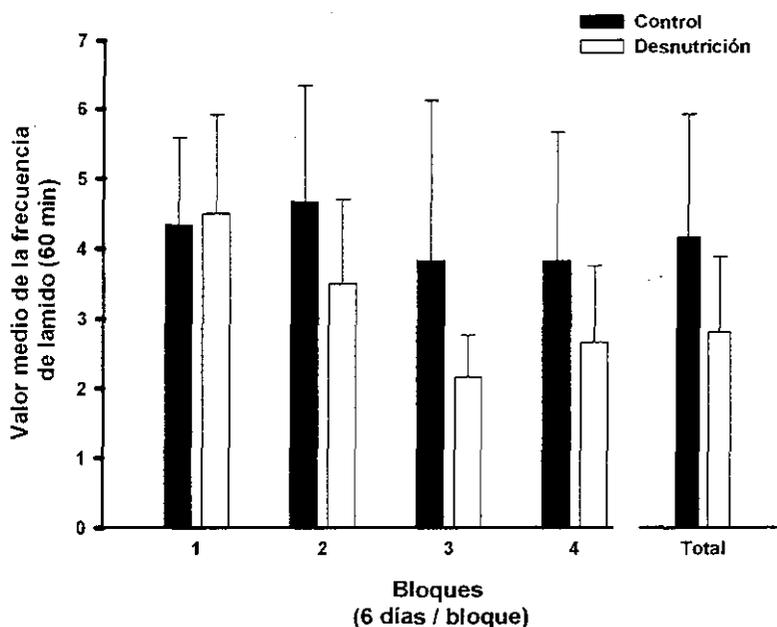


Figura 21. **Lamido a crías.** No hubo diferencias significativas en la pruebas *post hoc*, sólo se observó tendencia a reducirse los valores en el grupo desnutrido.

Las comparaciones entre las muestras de la frecuencia de autoaseo entre los grupos experimentales, no mostraron efectos significativos asociados a la dieta,  $F(1,10)=0.97$ ,  $p>0.05$ ), pero si en relación a las comparaciones en los bloques de días,  $F(3,30)=12.64$ ,  $p<0.00001$ . No se encontraron efectos de interacción entre los factores. Las comparaciones *post hoc* a lo largo de los bloques de días no mostraron efectos significativos ( $p>0.05$ ), y tampoco en el total de ellos, encontrándose solo una tendencia a incrementarse la frecuencia de acalamientos en los juveniles desnutridos a lo largo del estudio, y en el total de ellos (Fig. 22).

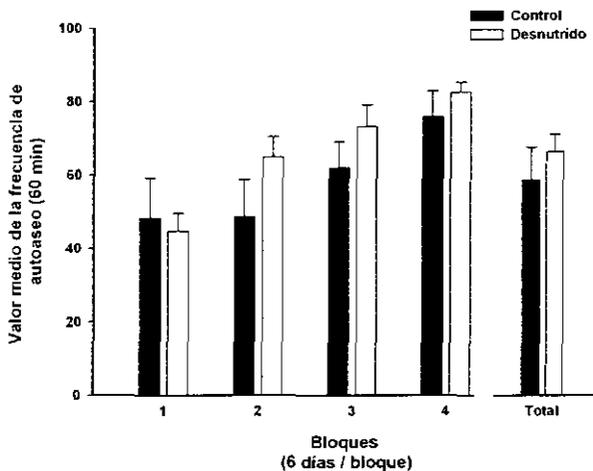


Figura 22. **Autoaseo corporal.** Las pruebas *post hoc* no muestran diferencias significativas, sólo tendencias a incrementarse en el grupo desnutrido.

Con relación a las frecuencias de acarreo y posición de campana en los grupos experimentales, los valores fueron erráticos o no se expresaron, de tal manera que fue imposible realizar pruebas estadísticas entre los grupos.

## 10.- DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que los machos juveniles desnutridos durante la etapa perinatal tienen pesos corporales menores que sus controles en el tiempo que fueron expuestos a las crías recién nacidas. Aunque no se esperaba que las manipulaciones de los machos durante la exposición, o la misma exposición a las crías tuviese un efecto sobre el peso corporal, sin embargo, el resultado es congruente con estudios previos que muestran que la actividad física de estos animales, concurre con baja consistente de peso corporal a lo largo del periodo de vida (Zamenhof y col., 1968; Salas y col., 1984). Esta baja consistente de peso corporal podría tener varias causas entre las que pueden incluirse las deficiencias en el cuidado materno perinatal recibido por los juveniles como el lamido materno, el menor contacto físico, las alteraciones en la composición de la leche ingerida en las succiones que repercuten en la menor liberación de hormona y factores de crecimiento. Asimismo, con efectos relacionados con la “programación metabólica” del crecimiento físico de los juveniles que se expresan a lo largo del periodo de vida que cursan con baja de peso (Atinmo y col., 1978; Schanberg y col., 1984; Álaez y col., 1992; Meaney y col., 1996; Ketelsleger y col., 1996; Francis y col., 1999; Soriano y col., 2006).

Los hallazgos conductuales relacionados con la sensibilización maternal de los animales juveniles machos desnutridos en la vida temprana por la exposición a crías recién nacidas, indicaron reducciones significativas instaladas gradualmente a lo largo del periodo estudiado, en la frecuencia de acercamientos a las crías y el manejo del aserrín; con tendencias a incrementarse los valores en la frecuencia del husmeo y del autoaseo, y reducción en la frecuencia del lamido de las crías. Asimismo, el acarreo y la postura en campana por los machos juveniles no fue posible observarlos a lo largo de los días del estudio. En contraste, las comparaciones por los bloques de 6 días cada uno, en la mayoría de los parámetros conductuales de los sujetos desnutridos a lo largo del estudio fueron consistentemente significativas.

Las posibles causas relacionadas con las alteraciones conductuales antes mencionadas son varias, y entre otras podrían incluirse a las siguientes. El inicio de la sensibilización materna en los machos juveniles, hembras y en hembras vírgenes desnutridas en la vida temprana pudiera asociarse con alteraciones en la capacidad olfativa, que está deficientemente modificada en su capacidad para inhibir las señales olfativas provenientes del nido y de los neonatos. En efecto, se ha descrito que la desnutrición perinatal en la rata reduce el tamaño de los glomérulos olfativos y el número de las neuronas granulares periglomerulares, organizadas en circuitos que promueven la inhibición de las señales olfativas provenientes de los receptores periféricos, ejerciéndose así hacia las neuronas mitrales y en penacho (Math y Davrainville, 1980; Berne y Levy, 1992; Frias y col., 2006, 2009). El deficiente

funcionamiento en el proceso de la inhibición cuando hay una lesión orgánica difusa del tipo de la desnutrición temprana, alteraría la discriminación olfativa de los machos juveniles, la cual reduciría el número de los acercamientos en este estudio con tendencia a reducirse la frecuencia del husmeo y de los contactos directos con los recién nacidos. Un punto importante a considerar en los experimentos aquí descritos es que la restricción perinatal de alimento deteriora de manera difusa la organización estructural del sistema olfativo, abarcando también amplias zonas del SNC que conectan con éste, y en otros sistemas tanto sensoriales como motores, a través de reducir el número de neuronas y de promover hipoplasia neuronal, particularmente de los árboles dendríticos donde no solo se reduce el número de ramas y su densidad, sino también el número de espinas y sus contactos sinápticos (Salas y col., 1974; McConnell y Berry, 1978; Salas, 1980; Morgane y col., 1992; Escobar y Salas, 1993; Rubio y col., 2004; Frias y col., 2006, 2009). Dan apoyo adicional a esta posibilidad, experimentos en los que se ha demostrado que la anosmia provocada por procedimientos severos y agudos como la bulbectomía olfativa, la aplicación intranasal de sulfato de zinc, las lesiones quirúrgicas de los tractos olfativos laterales o de estructuras cerebrales donde convergen las señales olfativas, deterioran la sensibilidad olfativa, y facilitan la expresión de la conducta maternal (Fleming y Rosenblatt, 1974a y 1974b; Fleming y col., 1980; Numan y col., 1993).

Con relación a la incapacidad de los machos juveniles controles y desnutridos durante la etapa perinatal para expresar patrones de conducta maternal

complejos como el acarreo, y la posición de campana sobre las crías recién nacidas, pudiera deberse a que el tiempo de exposición a las crías de 60 minutos por sesión, no fue suficiente para que se diera con claridad la sensibilización y así marcar diferencias entre ellos. En cambio en el caso del cambio en el manejo de aserrín como un reflejo de la construcción del nido, los desnutridos juveniles alteraron la expresión de este patrón conductual. Por otra parte, éstos pudieran explicarse por el carácter multineuronal y la mayor plasticidad de los circuitos que los regulan. Así, por experimentos de lesión de uno o varios núcleos del sistema límbico como es el caso del área preóptica media hipotalámica, el cíngulo y el hipocampo invariablemente se alteran dependiendo del grado de daño, la expresión de la construcción del nido, el acarreo de crías y la posición de campana para permitir la succión de las crías (Numan, 1974; Murphy 1981). La reducción en la frecuencia del manejo del aserrín, y de los acercamientos expresado durante la sensibilización en los sujetos juveniles desnutridos en la vida temprana, podría sustentar la posibilidad de que el daño asociado al ayuno crónico hubiese alterado mayormente la organización de las estructuras que lo integran, con el consiguiente resultado obtenido en este estudio. De estos hallazgos se deduce que las estructuras antes mencionadas, son sitios "críticos" de cruce de diversas vías aferentes que participan en la integración de la conducta maternal. En cambio, la lesión de otras áreas cerebrales que participan en la regulación de la conducta maternal como el bulbo olfativo, los núcleos septales hipotalámicos, la amígdala, el núcleo accumbens, el núcleo habenular central y la fimbria al parecer siguen otras rutas, ya que su lesión solo provoca

deficiencias en la expresión de la respuesta maternal hacia las crías (Slotnick, 1975; Terlecki, 1978; Corodimas, 1993; Lee y Gammie, 2007). Por el contrario, la lesión de otras áreas cerebrales que controlan pautas de la respuesta maternal relativamente sencillas, siguen otros trayectos, o solo muestran algún cruce “crítico” que aún así les permite expresarse después de un proceso corto de sensibilización. Otra posibilidad derivada de otros estudios muestra que cuando el proceso de sensibilización de hembras adultas vírgenes a crías recién nacidas fue por periodos diarios más prolongados, o de manera continua, la expresión de la conducta maternal por sensibilización es más vigorosa (Rosenblatt, 1967; Fleming y Rosenblatt, 1974b), comparada con los hallazgos aquí reportados.

Con base en estas consideraciones parecería ser que los circuitos anatómicamente menos complejos, al ser activados repetidamente por la estimulación proveniente de las crías (“sensibilización”), podrían recuperar su funcionalidad (plasticidad), y harían así viable la expresión de la pauta conductual determinada. En contraste, la alteración morfológica y funcional de una o varias de esas áreas cerebrales “críticas” mencionadas impediría su recuperación funcional, con lo cual se altera o se impide la expresión de la pauta conductual. Por lo tanto, en los experimentos aquí mostrados y dado que se trata de un daño difuso provocado por la restricción perinatal de alimento, es de esperarse que en la mayoría de los componentes de la respuesta maternal hayan tenido pocas alteraciones que compensaron la deficiente expresión conductual, excepto en aquellos componentes conductuales que se integran en

las áreas “críticas” y que alteran su manifestación en los sujetos juveniles con ayuno perinatal.

Otro punto interesante relacionado con el presente estudio, que ha sido motivo de gran controversia en experimentos de sensibilización maternal anteriores, concierne al papel que juegan las hormonas sexuales que interactúan con los circuitos cerebrales para la manifestación de la respuesta maternal. En efecto, los sujetos machos experimentales aquí utilizados no poseen la típica actividad cíclica hormonal que se da en relación con las funciones reproductivas de las hembras que las lleva desde una etapa de no responsividad hacia al macho (anestro), hasta la fase de amplia receptividad a éste (estro). Por otro lado, la ausencia de gestación en el macho lo sitúa en una condición anti fisiológica que no le permite expresar conducta maternal como en el caso de las hembras gestantes (Rosenblatt, 1967). Se conoce que las ratas hembra vírgenes no responden maternalmente cuando son expuestas a crías recién nacidas ajenas, mientras que las hembras que recién han parido si lo hacen con gran prontitud (Numan, 1994). Estas diferencias conductuales resultan del impacto que provocan diferentes cambios hormonales concurrentes al final del embarazo, y que promuevan la expresión de la conducta maternal. Estos eventos endocrinos incluyen la disminución gradual de la progesterona desde la mitad de la gestación, y el subsecuente incremento en los niveles plasmáticos del estradiol y de la hormona prolactina (Numan, 1988). Dan apoyo a este concepto, el que si se administran las hormonas apropiadas a una hembra nulípara, ésta mostrará pronta atención maternal hacia las crías recién

nacidas (Bridges, 1984). De manera contradictoria, la sensibilización maternal ocurre después de una latencia de 5 a 7 días, tanto en hembras que tienen ciclos estrales como en núlparas que ha sido ovariectomizadas, o hipofisectomizadas (Rosenblatt, 1967). Por lo tanto, la conclusión de estos estudios sugiere que las hormonas sólo reducen la latencia para que aparezca la conducta maternal, después de la exposición a crías recién nacidas, al bloquear la inhibición a la que se encuentran sometidos los machos y hembras juveniles después de un periodo de alrededor de una semana. Así, que en presencia de las hormonas apropiadas, se remueve la inhibición sin la necesidad de un periodo prolongado de exposición a los neonatos (Numan, 1994). Sin embargo, queda aún sin una clara explicación la forma en la que en ausencia de un perfil hormonal adecuado en los machos juveniles desnutridos, se desencadenan componentes aislados de la conducta maternal cuando son estimulados por la presencia de crías recién nacidas que demandan atención maternal. Debido a que en los experimentos aquí mostrados no se determinó el perfil de las hormonas que promueven la conducta maternal, por lo tanto, no es posible establecer un correlato con los estudios en los que sí se cuantificaron las variaciones hormonales en el plasma durante la gestación.

La sensibilización maternal en el caso de sujetos juveniles hembra, macho, o en hembras vírgenes o multíparas no gestantes, ante los estímulos provenientes de las crías recién nacidas, parecería reflejar una respuesta inespecífica preservada a lo largo de la evolución en los mamíferos, para la supervivencia de los neonatos dada su condición de indefensión por inmadurez

motora, sensorial y homeostática. Este mecanismo permitiría que aún los congéneres vírgenes hembra, o incluso machos pudieran expresar parte de estos patrones de conducta maternal, para la protección de la progenie recién parida, en casos de ausencia o de muerte de la progenitora. Sin embargo, se requieren más estudios sobre los mecanismos de la sensibilización maternal en animales desnutridos en la vida temprana, que muestren la relevancia de esta variable ambiental en la expresión maternal durante etapas críticas para la supervivencia de los recién nacidos.

## 11.- CONCLUSIONES

-La exposición de machos juveniles desnutridos durante la etapa perinatal a crías recién nacidas, interfiere significativamente con la expresión de los acercamientos corporales dirigidos hacia las crías y del manejo del aserrín para construir el nido.

-Por lo que concierne a la frecuencia de lamido de crías, y de contactos hacia las mismas sólo hubo menos valores que el factor control, siendo lo opuesto para el olfateo y el autoaseo.

-Durante el periodo del estudio el acarreo de las crías y la posición de campana de la madre hacia las mismas, se presentaron erráticamente, por lo cual no fue posible establecer comparaciones estadísticas.

-Las comparaciones por bloques de 6 días cada uno a lo largo del estudio mostraron variaciones significativas asociadas a los días de la lactancia.

-Las diferencias significativas entre algunos de los parámetros conductuales que se observaron en los sujetos juveniles desnutridos, sugieren que la restricción perinatal de alimento posiblemente interfirió con el funcionamiento de los circuitos neuronales que los regulan.

## 12.- REFERENCIAS

Álaez, C., R. Calvo, M. J. Obregón y A. M. Pascual-Leone (1992), "Thyroid hormones and 5´deiodinase activity in neonatal undernourished rats", *Endocrinology*, 130:773-779.

Bhatnagar, S. y M. J. Meaney (1995), "Hypothalamic-pituitary-adrenal function in chronic intermittently cold-stressed neonatally handled and non-handled rats", *J. Neuroendocrinol*, 7:97-108.

Beckstead, R. (1976), "Convergent thalamic and mesencephalic projections to the anterior medial cortex in the rat", *J Comp Physiol Psychol*, 94:80-88.

Bridges, R. S. (1984), "A quantitative analysis of the roles of the dosage, sequence, and duration of estradiol and progesterone exposure in the regulation of maternal behavior in the rat", *Endocrinology*, 114:930-940.

CONEVAL (2000), "Los mapas de la pobreza en México", <http://medusa.coneval.gob.mx/cmsconeval/rw/pages/entidades/jalisco/index.es.do>.

CONEVAL (2005), "Los mapas de la pobreza en México", <http://medusa.coneval.gob.mx/cmsconeval/rw/pages/entidades/jalisco/index.es.do>.

Condes-Lara, M., G. Rojas-Piloni, G. Martínez-Lorenzana y J. Rodríguez-Jimenez (2009), "Paraventricular hypothalamic oxytocinergic cells responding to noxious stimulation and projecting to the spinal dorsal horn represent a homeostatic analgesic mechanism"; *Eur J Neurosci*, 30:1056-1063.

Corodimas, P. K., S. J. Rosenblatt, E. M. Canfield y I. J. Moreli (1993), "Neurons in the lateral subdivision of the habenular complex mediate the normal onset of maternal behavior in rats", *Behav Neurosci*, 5:827-843.

Cravioto, J. y B. Robles (1965), "Evolution of adaptative and motor behavior during rehabilitation from kwashiorkor", *Amer J Orthopsychiat*, 35:449-464.

Cruz, M. y C. Beyer (1972), "Effects of septal lesions on maternal behavior and lactation in the rabbit", *Physiol Behav*, 9:361-365.

El Informador.com.mx. (2007), "Aunque va a la baja, aún hay niños pequeños desnutridos", <http://www.informador.com.mx/jalisco/2010/207587/6/aunque-van-a-la-baja-aun-hay-casos-de-pequenos-desnutridos.htm>.

El Informador.com.mx. (2010), "En Jalisco, 36.5% vive en pobreza", <http://www.informador.com.mx/jalisco/2010/167348/6/en-jalisco-365-vive-en-pobreza.htm>.

El Mexicano (2009), "Carestía agravará índice de desnutrición alertan", <http://www.oem.com.mx/elmexicano/notas/n719923.htm>.

ENSANUT (1999), "Estado Nutricio de niños y mujeres en México".

ENSANUT (2006), "Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en México".

Erskine, M. (1978), "Hormonal and experimental factors associated with the expression of aggression during lactation in the rat", PhD dissertation, The University of Connecticut, USA.

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

Fisher, A. (1956), "Maternal and sexual behavior induced by intracranial chemical stimulation", *Science*, 124:228-229.

Fleming, A. S. y J. S. Rosenblatt (1974a), "Olfactory regulation of maternal behavior in rats: I. Effects of olfactory bulb removal in experienced and

unexperienced lactating and cycling females", *J Comp Physiol Psychol*, 86:221-232.

Fleming, A. S. y J. Rosenblatt (1974b), "Olfactory regulation of maternal behavior in rats. II. Effects of peripherally induced anosmia and lesions of the lateral olfactory tract in pup-induced virgins", *J Comp Physiol Psychol*, 86:233-246.

Fleming, A. S., F. Vaccarino, L. Tambosso y P. Chee (1979), "Vomeronasal and olfactory system modulation of maternal behavior in the rat", *Science*, 203:372-374.

Fleming, A. S., F. Vaccario y C. Luebke (1980), "Amygdaloid inhibition of maternal behavior in the nulliparous female rat", *Physiol Behav*, 25:731-743.

Fleischer, S. y B. Slotnick (1978), "Disruption of maternal behavior in rats with lesions on the septal area", *Physiol Behav*, 21:189-200.

Fleischer, S., J. H. Kordower, B. Kaplan, R. Dicker, R. Smerling y J. Ilgner (1981), "Olfactory bulbectomy and gender differences in maternal behavior of rats", *Physiol Behav*, 26:957-959.

Francis, D. J., L. Dioro, D. Liu. y M. J. Meaney (1999), "Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat", *Science*, 286:1155-1158.

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

Frías, C., C. Torrero, M. Regalado y M. Salas (2009), "Development of mitral cells and olfactory bulb layers in neonatally undernourished rats", *Nutr Neurosci*, 12:96-104.

Frohman, L. A. (1980), "Neurotransmitters as regulators of endocrine function", En: *Neuroendocrinology* (D. T. Krieger and J. C. Hughes, Eds.), pp. 44-57, Sinauer Associates, Sunderland, MA.

Galler, J. R. y K. J. Propert (1981), "Maternal behavior following rehabilitation of rats with intergenerational malnutrition. 1. Persistent changes in lactation-related behaviors", *J Nutr*, 111:1330-1336.

Gray, P. y S. Chesley (1984), "Development of maternal behavior in nulliparous rats (*Rattus norvegicus*): effects of sex and early maternal experience", *J Comp Psychol*, 98:91-99.

Instituto Nacional de Salud Pública, 2006, "Encuesta Nacional de Salud y Nutrición" (ENSANUT), <http://www.insp.mx/ensanut/>

Jenkin, G. y I. R. Young (2004), "Mechanisms responsible for parturition; the use of experimental models", *Anim Reprod Sci*, pp. 82-83, 567-581.

Kalinichev, M., J. Rosenblatt, Y. Nakabeppu y J. Morrell (2000), "Induction of c-fos like and fosB-like immunoreactivity reveals forebrain neuronal populations involved differentially in pup-mediated maternal behavior in juvenile and adult rats, *J Comp Neurol*, 416:196-210.

Ketelsleger, J. M., D. Maiter, M. Maes, L. E. Underwood y J. P. Thissen (1996), "Nutritional regulation of the growth hormone and insulin-like growth factor-binding proteins", *Horm Res*. 45:252-257.

La Jornada (2007), "En México hay 1.2 millones de niños desnutridos", <http://www.jornada.unam.mx/2007/12/06/index.php?section=sociedad&articulo=049n2soc>.

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

LeRoy, L. M. y D. A. Krehbiel (1978), "Variations in maternal behavior in the rat as a function of sex and gonadal state", *Horm Behav*, 11:232-247.

Lynch, A. (1976), "Postnatal undernutrition: an alternative method", *Dev Psychobiol*, 9:39-48.

Math, F. y J. L. Davrainville (1980), "Electrophysiological study of the postnatal development of mitral cell activity in the rat olfactory bulb. Influence of undernutrition", *Brain Res*, 194:223-227.

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

Mayer, A. D. (1983), "The ontogeny of maternal behavior in rodents", En: *Parental Behaviour of Rodents*. RW Elwood (Ed.), John Wiley & Sons Ltd, pp. 1-23.

Mayer, A. D. y J. S. Rosenblatt (1979), "Ontogeny of maternal behavior in the laboratory rat: early origins in 18-27-day-old young", *Dev Psychobiol*, 12:407-424.

McConnell, P. y M. Berry (1978), "The effect of refeeding alters neonatal starvation of Purkinje cell dendritic growth in the rat", *J Comp Neurol*, 178:759-772.

Meaney, M., J. Dioro, D. Francis, J. Widdowson, P. La planet, C. Caldui, S. Sharma, S. J. Seckl y P. Plotsky (1996), "Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: implications for adrenocortical responses to stress", *Dev Neurosci*, 18:49-72.

Melo, A. y A. S. Fleming (2006), "La conducta maternal como modelo para estudiar el desarrollo del sistema nervioso", *Boletín del CINVESTAV*, pp. 10-15.

Morishige, W. K., G. J. Pepe y I. Rothchild (1973), "Serum luteinizing hormone prolactin and progesterone levels during pregnancy in the rat", *Endocrinology*, 92:1527-1530.

Morgane, P. J., R. Austin-LaFrance, J. D. Bromzino, J. Tonkiss y J. R. Galler (1992), "Malnutrition and the developing central nervous system. The vulnerable brain and environmental risks. Malnutrition and Hazard Assessment", edited by Robert, L. Issacson and F. Karl Jensen, pp. 3-43, Plenum Press, New York.

Morgane, P. J., R. Austin-LaFrance, J. Bronzino, J. Tonkiss, S. Diaz Cintra, L. Cintra, T. Kemper y J. R. Galler (2003), "Prenatal malnutrition and development of the brain", *Neurosci Biobehav Rev*, 17:91-128.

Murphy, M. R., P. D. McLean y Hamilton S. C. (1981), "Species-typical behavior of hamster deprived from birth of the neocortex", *Science*, 213:459-461.

National Research Council (2003), "Guidelines for the Care and Use of Mammals", *En: National Research Council of the National Academies Neuroscience and Behavioral Research*, Washington: National Academies Press, pp. 209.

Noirot, E. (1972), "The onset of maternal behavior in rats, hamsters, and mice", *En: Advances in the Study of Behavior*, Vol. 4, (Lehrman, D. S., R. A. Hindle and E Shaw Eds), Academic Press, New York, pp. 197-140.

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

Numan, M. A. (1985), "Brain mechanisms and parental behavior", *En: Alder N., D. Pfaff, R. Goy (Eds.), Handbook of Behavior Neurobiology*, Vol. 7, Reedit, Plenum Press, NY, pp. 537-605.

Numan, M. A., K. P. Corodimas, M. J. Numan, E. M. Factor y W. D. Piers (1988), "Axon-sparing lesions of the preoptic area and substantia innominata disrupt maternal behavior in rats", *Behav Neurosci*, 102:381-396.

Numan, M. A. (1994), "A neural circuitry of maternal behavior in the rat", *Acta Paediatr*, 397:19-28.

Numan, M. A. y T. P. Sheehan (1997), "Neuroanatomical circuitry for mammalian maternal behavior", En: *The Integrative Neurobiology of Affiliation*, (Carter, S. C., I. Lederhendler, B. Kirlpatrick Eds), New York Academy of Sciences, 807:101-125.

Numan, M. A. y E. C. Callahan (1980), "The connections of the medial preoptic region and maternal behavior in the rat", *Physiol Behav*, 25:653-665.

Numan, M. A., M. J. Numan y J. B. English (1993), "Excitotoxic amino acid injections in the medial amygdale facilitate maternal behavior in virgin female rats", *Horm Behav*, 27:56-81.

Numan, M. y M. J. Numan (1997), "Projection sites of medial preoptic area and ventral bed nucleus of the stria terminalis neurons that express Fos during maternal behavior in female rats", *J Neuroendocrinol*, 9:369-384.

Numan, M. e T. Insel (2003), "The neurobiology of parental behavior", Springer-Verlag, USA, Cap. 2-6.

Numan, M. (2007), "Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat", *Dev Psychobiol*, 49:12-20.

Olton, D., J. Becker y G. Handelmann (1979), "Hippocampus, space and memory", *Behav Brain Sci*, 2:313-365.

Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), 2009.

Organismo de Nutrición Infantil (ONI), 2010, México.

Paul, L. y J. Kupferschmidt (1975), "Killing of conspecific and mouse young by male rats", *J Comp Physiol Psychol*, 88:755-763.

Pedersen, C. A. y A. J. Pranger (1979), "Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin", *Proc Natl Acad Sci, USA*, 76:6661-6665.

Pepe, G. J. y I. Rothschild (1974), "A comparative study of serum progesterone levels in pregnancy and in various types of pseudopregnancy in the rat", *Endocrinology*, 95:275-279.

Regalado, M. (1997), "Alteraciones de la conducta maternal en ratas neonatalmente desnutridas: efectos de la experiencia de partos sucesivos", Tesis de Maestría, UNAM, p. 102.

Regalado, M., C. Torrero y M. Salas (1999), "Maternal responsiveness of neonatally undernourished and sensory stimulated rats: rehabilitation of maternal behaviour", *Nutr Neurosci*, 2:7-18.

Rivera, J. (2000), "La situación alimentaria en México", *Revista de Salud Pública y Nutrición*, Edición especial No. 3.

Rosenblatt, J. S. (1963), "Maternal behavior of the laboratory rat" En: Rheingold H. L. (Ed.), *Maternal Behavior in Mammals*, pp. 8-57, Wiley, New York.

Rosenblatt, J. S. (1967), "Nonhormonal basis of maternal behavior in the rat", *Science*, 156:1512-1513.

Rosenblatt, J. S., H. I. Siegel y A. D. Mayer (1979), "Progress in the study of maternal behavior in the rat hormonal, nonhormonal, sensory, and development aspects". En: Rosenblatt, J. S., R. A. Hinde, C. Beer, M-C. Busnel, (Eds.), *Advances in the Study of behavior*, vol. 10, Academic Press, New York, pp. 225-311.

Rosenblatt, J. S. y H. Siegel (1981), "Factors governing the onset and maintenance of maternal behavior among nonprimate mammals: The role of hormonal and nonhormonal of factors", En: Gubernick, D. J. H. Klopfer, (Eds.) *Parental Care in Mammals*, New York Plenum Press, pp. 13-76.

Rosenblatt, J. S., A. D. Mayer y A. L. Giordano (1988), "Hormonal basis during pregnancy for the onset of maternal behavior in the rat", *Psychoneuroendocrinology*, 13:29-46.

Rothwell, N. J., D. N. Stephens y M. J. Stock (1982), "Changes in metabolic rate and brown adipose tissue composition during nutritional rehabilitation of postnatally undernourished rats", *Biol Neonate*, 42:93-99.

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

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

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

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

UNIVERSIDAD

Salas, M., C. Torrero y S. Pulido (1986), "Undernutrition induced by early pup separation delays the development of the thalamic reticular nucleus in rats", *Exper Neurol*, 93:447-455.

Salas, M., C. Torrero, M. Regalado, M. Martinez-Gomez y P. Pacheco, (1994), "Dendritic arbor alterations in the medial superior olivary neurons of neonatally underfed rats", *Acta Anat (Basel)*, 151:180-187.

Salas, M., M. Regalado y C. Torrero (2001), "Recovery of long-term maternal deficiencies of neonatally underfed rats by early sensory stimulation: effects of successive parturitions", *Nutr Neurosci*, 4:311-322.

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

Sociedad Latinoamérica de Nutrición, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), (1999), "Estado Nutricional de niños y mujeres en México", [http://www.nutricionenmexico.org.mx/encuestas.php?pageNum\\_Recordset1=2&totalRows\\_Recordset1=25](http://www.nutricionenmexico.org.mx/encuestas.php?pageNum_Recordset1=2&totalRows_Recordset1=25).

Shaikh, A. A. (1971), "Estrone and estradiol levels in the ovarian venous blood from rats during the estrous cycle and pregnancy", *Biol Reprod*, 5:297-307.

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

Slotnick, B. M. (1967), "Disturbance of maternal behavior in the rat following lesions of the cingulate cortex", *Behaviour*, 29:204-236.

Slotnick, B. y B. Nigrosh (1975), "Maternal behavior of mice with cingulate cortical, amygdala or septal lesions", *J Comp Physiol Psychol*, 88:118-127.

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

Stern, J. M. (1977), "Effects of ergocryptine on postpartum maternal behavior, ovarian cyclicity and food intake in rats", *Behav Biol*, 21:134-140.

Stone, C. (1938), "Effects of cortical destruction on reproductive behavior and maze learning in albino rats", *J Comp Psychol*, 26:217-236.

Swanson, L. (1979), "The connections of the septal region in the rat", *J Comp Neurol*, 186:621-656.

Soloff, M. y M. Wieder (1983), "Oxytocin receptor in rat involution mammary gland", *Can J Biology*, 61:631-635.

Terlecki, L. y R. Sainsbury (1978), "Effects of fimbria lesions on maternal behavior in the rat", *Physiol Behav*, 9:89-97.

Torrero, C., M. Regalado, E. Perez, L. Rubio y M. Salas (2005), "Neonatal food restriction and binaural ear occlusion interfere with the maturation of cortical pyramids in the rat", *Nutr Neurosci*. 8:63-66.

Voltairienet.org. (2009), "México, el más desigual del Mundo", <http://www.voltairenet.org/article161809.html>.

Wiesner, B. P. y N. M. Sheard (1933), "*Maternal Behavior in the rat*", Oliver and Boyd, London, p. 245.

Wimpfheimer, C. P., M. J. Saville, E. Voirol, J. R. Danforth y A. G. Burger, (1979), "Starvation-induced decreased sensitivity of restring metabolic rate to triiodothyronine", *Science*, 205:1272-1273.

Zamenhof, S., E. Van Mathens y F. Margolis (1968), "L. DNA (cell number) and protein in neonatal brain: alteration by maternal dietary protein restriction", *Science*, 160:322-323.