



Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

Efecto del ambiente enriquecido sobre la conducta sexual y los procesos cognitivos en ratas macho sometidos a un episodio de desnutrición por el aumento de la camada durante la lactancia

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

César Javik Dorantes Barrios

Dr. Oscar González Flores
Dr. Emilio Domínguez Salazar

Tlaxcala, Tlax.

Junio, 2019



Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

Efecto del ambiente enriquecido sobre la conducta sexual y los procesos cognitivos en ratas macho sometidas a un episodio de desnutrición por el aumento de la camada durante la lactancia

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

César Javik Dorantes Barrios

Comité Tutorial

Dr. Oscar González Flores

Dr. Emilio Domínguez Salazar

Dra. Dora Luz Corona Quintanilla

Dra. Edith Cortez Barberena

Dr. Porfirio Gomora Arratí

Tlaxcala, Tlax.

Junio, 2016

Agradecimientos:

Al Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta. (C.T.B.C.) Universidad Autónoma de Tlaxcala. Tlaxcala, México

Al Centro de investigación en Reproducción Animal, Universidad Autónoma de Tlaxcala- CINVESTAV, México.

Al Departamento de Biología de la Reproducción, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. Ciudad de México, México.


Al Consejo nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para la realización de esta maestría.

**COORDINACIÓN POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
CENTRO TLAXCALA DE BIOLOGÍA DE LA CONDUCTA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA
P R E S E N T E**

Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del proyecto de tesis que **César Javik Dorantes Barrios** realiza para la obtención del grado de Maestro en Ciencias Biológicas, expresamos que, habiendo revisado la versión final del documento de tesis, damos la aprobación para que ésta sea impresa y defendida en el examen correspondiente. El título que llevará es: **“Evaluación del enriquecimiento ambiental como restaurador de la conducta sexual y los procesos cognitivos que son modificados negativamente por la desnutrición postnatal en la rata”.**

Sin otro particular, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE
TLAXCALA, TLAX., 31 DE JULIO 2019



DR. OSCAR GONZÁLEZ FLORES



DR. PORFIRIO GOMORA ARRATI



DRA. DORA LUZ CORONA QUINTANILLA



DRA. VERÓNICA REYES MEZA



DR. JULIO CÉSAR MORALES MEDINA

ÍNDICE

	Pág.
Índice de figuras.....	1
Resumen.....	1
1. Introducción.....	1
1.1 Desnutrición.....	2
1.2 Modelos animales para la evaluación de la desnutrición.....	3
1.2.1 Exposición de la madre a una dieta baja en proteínas durante la lactancia...	4
1.2.2 Restricción global de nutrientes.....	4
1.2.3 Desnutrición por aislamiento de la camada.....	5
1.2.4 Desnutrición por aumento de camada.....	5
1.3 Consecuencias por la desnutrición durante la lactancia.....	5
1.3.1 Alteraciones metabólicas por la desnutrición durante la lactancia.....	6
1.3.2 Efectos de la desnutrición sobre el sistema endocrino.....	6
1.3.3 Efecto de la desnutrición sobre los procesos cognitivos.....	7
1.3.3.1 Efecto de la desnutrición sobre los procesos cognitivos: Estudios en humanos.....	8
1.3.3.2 Efecto de la desnutrición sobre los procesos cognitivos: Estudios en animales.....	9
2 Enriquecimiento ambiental.....	9
2.1 Que es el enriquecimiento ambiental.....	9
2.2 Efectos inducidos por el enriquecimiento ambiental.....	10
2.3 Efectos del enriquecimiento ambiental sobre la desnutrición.....	11
3. JUSTIFICACIÓN.....	12
4. HIPÓTESIS.....	12
5. OBJETIVOS.....	12
5.1 Objetivo general.....	12
5.2. Objetivos particulares.....	12
6. METODOLOGÍA.....	13
6.1 Animales.....	13
6.2 Evaluación de la ansiedad en el laberinto elevado en cruz.....	14
6.3 Evaluación de la memoria espacial en el laberinto acuático de Morris.....	14
6.4 Evaluación de la conducta sexual de la rata macho.....	15

6.5 Análisis estadísticos.....	15
7. RESULTADOS.....	16
7.1 Resultados: Aumento de camada.....	16
7.2 Resultados Laberinto elevado en cruz.....	17
7.3 Resultados: Laberinto acuático de Morris.....	17
7.4 Resultados Conducta sexual.....	20
8. DISCUSIÓN.....	22
9. CONCLUSIONES.....	24
10. PERSPECTIVAS.....	24
11. REFERENCIAS.....	25
12. GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	30

Índice de Figuras

Grafica 1.- Crecimiento postnatal registrado durante la lactancia del grupo experimental y del grupo control.....	18
Grafica 2.- Tiempo registrado en los brazos abiertos sobre el laberinto elevado en cruz.....	19
Grafica 3.-Desempeño en la prueba de laberinto acuático de Morris para encontrar la Plataforma.....	20
Grafica 4.- Tiempo total de búsqueda en el laberinto acuático de Morris (Día 1-4).....	21
Grafica 5.- Prueba de memoria en el laberinto acuático de Morris (Día 5).....	22
Tabla 1 Resultados de la evaluación de la conducta sexual (140 días de edad).....	23

Resumen

La desnutrición en etapas tempranas del crecimiento de la rata ha sido asociada a déficits cognitivos y conductuales, incluso después de una alimentación adecuada. También se ha demostrado que el ambiente enriquecido mejora la capacidad de memoria espacial y reduce los niveles de ansiedad. En este trabajo se expuso a un ambiente enriquecido a ratas Wistar macho sometidas a un episodio de desnutridos durante la lactancia por aumento de camada, con la finalidad de revertir los efectos negativos reportados sobre la memoria, y la conducta sexual en ratas machos reportados por causa de una mala dieta. El peso al final de la lactancia (Día 24 postnatal) de los individuos control es fue significativamente mayor que en los individuos desnutridos por aumento de camada. En el día 45 de edad los sujetos fueron expuestos a un ambiente enriquecido hasta el final de este experimento. En el día 90 postnatal, no se encontraron diferencias significativas entre ningún grupo en la prueba de laberinto elevado. En el día 100 de postnatal el ambiente enriquecido mejora el aprendizaje en la prueba de laberinto acuático de Morris, esto únicamente en animales bien nutridos. Sin embargo en la prueba final (día 5) el efecto del ambiente enriquecido es controversial pues en individuos desnutridos mejora la memoria, efecto contrario al que presentan los individuos bien nutrido; en donde el ambiente enriquecido promueve la habituación. En el día 140 se encontró una tendencia no significativa por presentar mayor conducta sexual por efecto del ambiente enriquecido. En el laberinto acuático de Morris, los efectos por la desnutrición que el aumento de camada provoca, no son los reportados por los demás modelos de desnutrición en ratas de laboratorio.

1 Introducción

En estudios realizados en humanos (Black y cols 2013; Waber y cols. 2014) y en otros mamíferos (Stewart y col. 1975; Dobbing y Sands 1979), se ha comprobado que el efecto de la desnutrición reduce las funciones celulares de todos los órganos y tejidos (Widdowson y McCance 1960). La interrupción en el desarrollo de órganos, tales como: cerebro, corazón, hígado, riñones, testículos y ovarios, por la falta de alimentos durante la lactancia, puede

provocar que esos órganos presenten deficiencias metabólicas (Harel y Tannenbaum 1995), alteraciones hormonales (Slodoba y cols.1999, Zhang y cols. 2013) y una reducción en las capacidades cognitivas (aprendizaje y de memoria, Morgane y cols. 1993, Sanchez-Turet y cols. 1975). Además, la desnutrición tiende a alterar la capacidad de exploración (Soares y cols. 2013; Naik y cols. 2015) así como en los parámetros de la conducta sexual (Larsson y cols. 1974; Medendez-Paterson y cols. 1985).

La mayoría de esos estudios utilizan modelos en donde los individuos son amamantados durante la lactancia por una hembra alimentada *ad libitum* con un alimento bajo en proteínas (Stewart y cols. 1968; Millward y cols. 1975), o por individuos amamantados por una hembra lactante sometida a una insuficiente cantidad de alimento (Hernandes y cols. 2005; Laus y cols. 2011). Recientes investigaciones hechas en roedores, mostraron diferencias en la ganancia de peso, dependiente del número de miembros en la camada durante la lactancia (Widdowson y McCance1960; Rosenzweig y cols. 1978). La desnutrición por el aumento en el número de crías durante la lactancia, es un modelo de desnutrición pero con escasa información sobre los efectos cognitivos y conductuales en la vida posterior (Ortiz y cols. 1996).

Por otro lado, algunos autores han comenzado a investigar el efecto que tiene la estimulación cognitiva sobre algunas deficiencias derivadas de una mala alimentación durante la lactancia (Grantham-McGregor1979; Soares y cols.2013). El ambiente enriquecido es un modelo animal en donde se emplea el aprendizaje, la estimulación física y mayor interacción social; como una herramienta para mejorar las funciones cognitivas (Milgram y cols. 2006). Dicha metodología provoca un aumento en la sinapsis entre neuronas y un incremento de factores neurotróficos en regiones como el hipocampo, además, se obtiene un incremento en el número de neuronas (Van Praag y cols. 2000). Esta estimulación neuronal dada por el ambiente enriquecido se ha propuesto para revertir las deficiencias que se sufren por diversas neuropatologías (Alwis y Rajan 2014).

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto que provoca el enriquecimiento ambiental sobre el aprendizaje, la memoria, la conducta sexual y la capacidad de exploración en individuos sometidos a un episodio de desnutrición durante la lactancia por el aumento en el número de crías a una hembra lactante.

1.1 Desnutrición

En el humano (Black y cols 2013; Waber y cols. 2014) como en otras especies de mamíferos (Stewart y cols. 1968; Morgane y cols. 1993), se ha evaluado el desbalance entre el alimento consumido y la energía que demanda el cuerpo para llevar a cabo el desarrollo y el

mantenimiento de todas las funciones vitales. Los resultados de estos estudios, han mostrado que una dieta deficiente puede comprometer la calidad de vida, ya que puede aumentar el riesgo de contraer diversas enfermedades (Laus y col. 2011).

La desnutrición es un serio desafío en la programación del desarrollo y mantenimiento de todos los órganos del cuerpo, por lo que el sistema intentará adaptarse para sobrevivir. (Stewart 1968).

Uno de los mecanismos para adaptarse al suministro inadecuado de nutrientes, es la disminución en la velocidad de la división celular (Naik y cols. 2015); ya que ésta representa una de las principales variables relacionadas directamente con la organización, crecimiento y mantenimiento en todos los tejidos y órganos (Widdowson y McCance 1960; Stewart y cols. 1975).

Por otro lado, científicos han revelado que durante la gestación, el nacimiento y el periodo de la lactancia, se presentan los periodos más críticos para el desarrollo del cerebro; ya que estos se caracterizan por un aumento en los procesos celulares de proliferación, migración, diferenciación, sinaptogénesis y mielinización neuronal en el humano y en otros mamíferos (Dobbing y Sand 1979). El efecto de una mala dieta se puede agravar cuando ocurre dentro de estos periodos de mayor desarrollo neuronal, dejando a la desnutrición infantil como el grupo más vulnerable a la falta de alimentos (Engelbregt y col. 2000; Black y cols. 2013; Barbosa y cols. 2016).

La Organización Mundial de la Salud mostro que en 2015, el 17.6% de los niños en edad preescolar de todo el mundo que viven en países subdesarrollados (112.8 millones), han experimentado desnutrición (Waber y cols. 2014). Para muchos países la desnutrición infantil representa un gran problema para la salud pública, pues no solo tiene una alta prevalencia, sino que también es un problema en rápido aumento donde la pobreza, el desempleo y la ignorancia son más contundentes. (Naik y cols. 2015).

Debido a la gran prevalencia de la desnutrición en muchas partes del mundo, los investigadores han empleado el uso de modelos animales para llevar a cabo estudios más detallados sobre los procesos a nivel somático, funcional y fisiológico que se ven implicados por la falta de una alimentación balanceada (Morgane y cols. 1993; Naik y cols. 2015).

1.2 Modelos animales para la evaluación de la desnutrición

Por razones éticas y económicas, el efecto de la desnutrición sobre la salud infantil ha sido estudiado implementando varios modelos animales (Laus y col. 2011). Además, el corto ciclo de vida en los roedores nos permite apreciar las secuencias que existen en el desarrollo de los

individuos, pues igual que otras especies de mamíferos las ratas exhiben un proceso de crecimiento similar al de los humanos (Widdowson y McCance 1960; Laus y cols. 2011). Con el desarrollo de dichos modelos animales, se han podido describir varios métodos (dieta baja en proteínas, alimento insuficiente, aislamiento y aumento de camada) que han ayudado a la evaluación de la falta de alimentos durante la lactancia y los efectos sobre la programación del crecimiento y desarrollo en los individuos (Hernandes y cols. 2005).

1.2.1 Exposición a una dieta baja en proteínas durante la lactancia

Los investigadores han evaluado los efectos de dos dietas con diferente cantidad de proteína en las ratas hembras lactantes. Por ejemplo, en un estudio realizado por Millward y cols (1975) en donde un grupo de ratas lactantes se les proporcionó una dieta con el 10 % de proteína y a otro solo con el 6.8 %. Se encontró que durante la lactancia, la disminución en la cantidad de proteína contenida en la leche materna, provoca un crecimiento más lento e individuos de menor tamaño ya en la edad adulta. Además, al evaluar el desarrollo de los órganos como: los ojos, el cerebro, el hígado, la pituitaria, la tiroides, las glándulas suprarrenales y los testículos, se presenta una reducción en tamaño y peso (Stewart y col. 1975), así como también, tuvieron alteraciones a nivel conductual en ambos sexos (Naik y cols. 2015).

1.2.2 Restricción global de nutrientes durante la lactancia

Con el propósito de evaluar el efecto sobre el crecimiento durante la lactancia en crías, ratas hembras lactantes fueron sometidas a diferentes cantidades de alimento, como el que se muestra a continuación;

- Dieta control 35 gramos/día y Dieta experimental 12 gramos/día (Chow y Lee 1964);
- Dieta control 42 gramos/día y Dieta experimental 21 gramos/día (Sanchez-Turet, 1974);
- Dieta control *ad libitum*/día y Dieta experimental 20 gramos/día (Bhide y Bedi 1982).
- Dieta control *ad libitum*/día y Dieta experimental 21 gramos/día (Menendez y cols. 1982).

Se reportó que el peso y tamaño fueron modificados a consecuencia de la disminución en la cantidad de alimentos de los individuos. Además, se registraron cambios en los tejidos del cerebro, hígado, testículos, así como también cambios en los niveles hormonales y en la composición química de la sangre (Chow y Lee 1964) además de deficiencias conductuales y cognitivas (Sanchez-Turet 1974).

1.2.3 Desnutrición por aislamiento de la camada durante la lactancia

Esta estrategia consiste, en que las crías pasan la mitad del día con sus madres naturales (fase de luz), y la otra mitad del día (fase de obscuridad) las crías son trasladadas a una jaula que contiene una hembra no lactante o a una incubadora (propiciando así una inadecuada cantidad de alimento). Cabe mencionar, que ambas hembras reciben el mismo alimento *ad libitum* con 16 % de proteína y que las hembras no lactantes fueron sensibilizadas mediante un entrenamiento, el cual consistía, en exponer a ratas hembras no lactantes diariamente a crías recién nacidas de otras hembras. Al principio del entrenamiento la hembra es expuesta a las crías por 2 horas al día y gradualmente se le va aumentando una hora más, hasta alcanzar las 12 horas de contacto continuo. Por otro lado, se han reportado que el aislamiento de las crías durante la lactancia produce alteraciones anatómicas en cuanto el tamaños de órganos como el corazón, cerebro, hígado, riñones, baso han sido reportadas por (Hernández y cols. 2005).

1.2.4 Desnutrición por aumento de camada

El aumento de camada es un modelo animal, en donde se ha observado que las crías de ambos sexos experimentan un retraso en el crecimiento y en el desarrollo. Para producir esos efectos las ratas de un día de nacimiento de diferentes camadas son aleatoriamente asignadas a un **grupo control (C)** y a otro **grupo experimental (E)**. Al grupo (C) se asigna una nodriza para alimentar de 7 -19 crías, mientras que en el grupo (E) se colocan una nodriza para alimentar de 16-18 crías. La cantidad de leche que cada cachorro consume se ve reducida por el aumento de crías, además, este procedimiento provoca que exista competencia por la búsqueda del alimento en el grupo experimental (Widdowson y. McCance 1960; Ortiz y cols. 1996). Con este método se han reportado claras diferencias de peso y talla en la edad adulta. Sin embargo, existe escasa información sobre los efectos conductuales que sufren los individuos que fueron sometidos a al aumento de camada (Hernández y cols. 2005).

1.3 Consecuencias por la desnutrición durante la lactancia

La desnutrición postnatal es la principal causa de muerte infantil en todo el mundo (800,000 muertes al año) y también es considerada como uno de los mayores interruptores para el óptimo desarrollo de los individuos, ya que provoca una salud deficiente y un alto incremento en los costos médicos (Black y cols. 2013). Así y gracias a los estudios que se han realizado en los

humanos y con el uso de los modelos animales, se ha podido apreciar con más detalle los efectos y consecuencia que se tienen por una dieta deficiente durante la lactancia (Morgane y cols. 1996; Laus y cols 2011).

El tiempo de exposición, la magnitud de la ausencia de nutrientes y la edad a la que se presentó la desnutrición, son factores que determinan de manera consistente la severidad de los daños y las consecuencias a las funciones para cada órgano (Stewart y cols. 1968; Morgane y cols. 1993). Por lo tanto, las alteraciones que se presentan en los órganos y en los diferentes tejidos se han podido asociar con: a) deficiencias metabólicas (Widdowson y MacCane 1960; Zhang y cols. 2013), b) alteraciones en el sistema endocrino (Menendez y cols 1985; Harel y Tannenbaum 1995; Dupont y col. 2012) y c) desordenes a nivel cognitivos (Black y cols. 2013; Waber y cols. 2014; Naik y cols. 2015).

1.3.1 Alteraciones metabólicas por la desnutrición durante la lactancia

La disponibilidad de alimento durante la lactancia, es un factor crítico para lograr un óptimo desarrollo en los mamíferos, incluyendo al humano. Una dieta inadecuada provoca un daño que se registra en las células encargadas de la producción de insulina por el páncreas. Así, la falta de alimento inactiva la síntesis de insulina (Harel y Tannenbaum 1995), lo que provoca un desbalance energético en las funciones programadas genéticamente para el desarrollo celular (migración, diferenciación, comunicación y maduración), además, de alterar la estructura y conformación de diferentes órganos y tejidos (Stewart y cols. 1968). Las deficiencias metabólicas que se presentan en algunos órganos por la desnutrición severa durante la lactancia, en la mayoría de los casos, son irreversibles. (Carughi y cols. 1989).

Estudios realizados en animales de laboratorio, comprobó que la aparición de los dientes, la apertura de los ojos, el descenso de los testículos y la apertura vaginal, se retrasa por causa de una mala dieta durante la lactancia (Widdowson y Mccane 1960). Además, las deficiencias en órganos como hígado, corazón y páncreas provocadas por la falta de alimento; incrementan la posibilidad de presentar alteraciones metabólicas ya en la edad adulta como son la hipertensión, hiperglucemia, dislipidemia, obesidad y diabetes (Harel y Tannenbaum 1995; Zhang y cols. 2013).

1.3.2 Efectos de la desnutrición sobre el sistema endocrino

A los médicos y científicos de Europa, durante el siglo XIX, les llamo la atención que las jóvenes adolescentes migrantes desplazadas por las guerras, mostraban una mayor ganancia de peso corporal en comparación a las que se mantuvieron en su país de origen. Además de la ganancia de peso, las jóvenes migrantes mostraron una ligera reducción en la edad en que presentaban la menarquía. Esto generó la teoría de que el peso y el tamaño del cuerpo previo a la pubertad, están relacionados directamente con el inicio maduración sexual (Slodoba y col. 2009).

Con el uso de los modelos animales, los resultados confirmaron que el inicio de la pubertad se puede alterar por la acción de una dieta deficiente obtenida durante la lactancia. La síntesis y producción de hormonas implicadas en desarrollo y la maduración sexual disminuyen por la falta de nutrientes durante la lactancia. Las investigaciones mostraron que la actividad de glándulas como la hipófisis, encargada de la emisión de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), se reduce significativamente por la falta de nutrientes. La deficiencia en la producción GnRH provoca que la liberación de otras hormonas (FSH Y LH), las cuales se encuentran directamente relacionada con la síntesis de Testosterona, Progesterona y Estrógenos, se reduzca o bien que no se produzca (Engelbregt y cols. 2000). Las alteraciones en los niveles de esas hormonas sexuales debido a la falta de alimento durante la lactancia, pueden comprometer la maduración y el buen desarrollo sexual (Larsson y cols. 1974; Dupont y cols. 2012) al igual que la calidad reproductiva (Menendez y cols. 1985).

Las alteraciones en los niveles de hormonas sexuales sobre la respuesta conductual en ratas machos adultos que fueron desnutridos durante la lactancia fueron evaluados, encontrando que esos individuos mostraron un menor interés por las hembras en estro (Larsson y cols. 1973), ya que solo el 28% de los individuos desnutridos fueron capaces de desplegar la conducta sexual en comparación a un 50% de individuos bien nutridos (Menendez y cols. 1985). Por lo tanto, la disponibilidad de energía proveniente de los alimentos, es un factor crítico para alcanzar la madurez sexual así como de un buen desarrollo en la capacidad reproductiva en el humano y otros mamíferos. (Engelbregt y cols. 2000; Dupont y cols. 2012).

1.3.3 Efecto de la desnutrición sobre los procesos cognitivos

El cerebro está programado para crecer más rápido que el resto de los órganos del cuerpo durante la gestación y la lactancia (Dobbing y Sands 1979), sin embargo, la desnutrición en estos periodos representa un grave riesgo para su óptimo desarrollo. Por ejemplo los procesos de crecimiento, diferenciación y proliferación neuronal se ven afectados por causa de una mala dieta durante la lactancia, provocando que el tamaño del cerebro se reduzca, así como también la

capacidad funcional (Morgane y cols. 1993; Soares y cols. 2013). Además, la falta de alimento durante la lactancia afecta al hipocampo, el cual se encuentra altamente relacionada en los procesos de memoria y de aprendizaje (Valadarez y cols. 2010). La interrupción en el desarrollo del hipocampo reduce significativamente la capacidad de obtención y almacenamiento de información del medio ambiente, dando como resultado individuos que presentan mayor vulnerabilidad al estrés, y además muestran un perfil intelectual y psicológico deficiente. Estudios en humanos (Wabery cols. 2014) y en ratas (Godoy y cols. 2012; Naik y cols. 2015; Soares y cols. 2017) han mostrado que la reducción en el número neuronas de regiones del hipocampo por falta de alimento trae como consecuencia que los procesos y la capacidad cognitiva se vean reducidos.

1.3.3.1 Efecto de la desnutrición sobre los procesos cognitivos: Estudios en humanos

Diversas investigaciones se han realizado en niños y jóvenes con la finalidad de explorar la relación que existe entre la desnutrición y los procesos cognitivos (Waber y cols., 2014). Algunos de estos estudios muestran que la capacidad de razonamiento, el lenguaje, la comprensión, la capacidad visual y la memoria, pueden ser gravemente afectados por causa de la desnutrición durante la lactancia (Black y cols. 2013).

Se han evaluado los efectos la desnutrición durante la lactancia sobre el desarrollo físico, mental y social en una comunidad rural pobre de México. En este estudio a un grupo de 17 mujeres embarazadas se les proporcionó un suplemento diario de 205 calorías y 15 gramos de proteína y durante la lactancia 305 calorías y 15 gramos de proteína para ser comparado con otro grupo de madres sin suplemento. En la semana 12 de nacimiento, los niños también son alimentados *ad libitum* con el mismo suplemento. Así, entre el mes 9 y 18 de edad, los niños que fueron alimentados con el suplemento, desarrollaron diferentes patrones de interacción con la madre y el ambiente. Mientras tanto, los niños a los que se les proporciono el suplemento nutricional, mostraron una mayor actividad física, ya que pasaban más tiempo jugando y explorando, efecto contrario al que presentaron los niños que no se les proporciono el suplemento, ya que ellos invirtieron más tiempo de inactividad (Chávez y cols. 1975).

Durante la adolescencia, el grupo de niños que no recibieron el suplemento desarrollaron menor capacidad cognitiva, es decir: déficit de atención, desempeño escolar deficiente, capacidades sociales reducidas y un menor coeficiente intelectual, en comparación a los niños que sí lo recibieron (Waber y cols. 2014). Además, en otros estudios se han reportado altos niveles de ansiedad y depresión en los adolescentes que experimentaron bajo peso al nacer y durante la

lactancia. La falta de alimento durante la lactancia en humanos muestra un escenario en donde se multiplican las posibilidades de presentar una condición desfavorable sobre los procesos cognitivos y emocionales ya en la edad adulta (Black y cols. 2013).

1.3.3.2 Efecto de la desnutrición sobre los procesos cognitivos: Estudios en animales

Varios autores concuerdan que el termino cognición para los modelos animales se refiere a la capacidad de establecer una relación entre las características de un lugar determinado, y sus relativos puntos de interés para los individuos (agua, alimento, luz, obscuridad, temperatura, etc.) (Hernández y cols. 2005). Este proceso nos permite usar como guía a la conducta de los animales para representar un ambiente específico (Laus y cols. 2011).

A través del uso de los modelos animales, se han podido asociar los efectos de la desnutrición sobre la capacidad de reconocimiento e interacción con el medio ambiente. De acuerdo a algunos reportes, la capacidad de respuesta conductual a estímulos ambientales llega a ser deficiente en los individuos desnutridos, ya que muestran patrones atípicos al interactuar con el ambiente (Laus y cols. 2011). Varios reportes concuerdan con que el animales desnutridos durante la lactancia expuestos a la prueba de el laberinto elevado en cruz, tiende a incrementar el tiempo en que los sujetos pasan en el brazo abierto. Aparentemente, animales desnutridos durante la lactancia, presentan mayor exploración en esta prueba ya en la edad adulta (Soares y cols.2013; Soares y cols. 2015, Naik y cols. 2015). Además, se ha evaluado el efecto de la desnutrición sobre la capacidad de memoria espacial y de aprendizaje en el laberinto acuático de Morris. La mayoría de los autores concuerdan que el efecto de la desnutrición durante la lactancia tiene un impacto negativo sobre la capacidad de memoria según reportes en modelos de roedores, pues emplean mayor tiempo en encontrar la plataforma en el laberinto acuático de Morris (Laus y cols. 2011)

El panorama que ofrece la desnutrición para humanos y animales experimentales es que son sujetos más deficientes conductualmente y muestran mayor susceptibilidad a presentar enfermedades neurodegenerativas, por lo que existe la necesidad de poder revertir o evitar los daños que se presentan por la falta de una buena alimentación durante la lactancia (Naik y cols. 2015; Soares y cols. 2017).

2. Enriquecimiento ambiental

2.1 Que es el enriquecimiento ambiental

En 1949 Donald Hebb observó que las ratas que eran ó como mascotas de sus hijos, mostraban

mayor habilidad para resolver problemas en comparación a las ratas que permanecieron en el laboratorio. Este evento provocó que los investigadores comenzaran a estudiar el efecto que ocasiona la privación, así como las alteraciones y hasta el enriquecimiento del ambiente sobre el desarrollo de la conducta y el impacto en la calidad de vida en las ratas de laboratorio (Van Praag y cols. 2000).

Los resultados mostraron que los sujetos que fueron sometidos a más ejercicio físico, mayor interacción social y ciertas modificaciones al ambiente como: túneles, plataformas, juguetes, ruedas para correr, mostraban mayor aprendizaje, mayor capacidad sensorial y mejor memoria en comparación a los individuos que permanecieron en condiciones normales (Alwis y Rajan, 2014). Por lo tanto, se concluyó que ciertas manipulaciones ambientales basadas en el aprendizaje, pueden ser implementadas para mejorar las funciones cognitivas y conductuales en las ratas experimentales (Van Praag y cols 2000; Milgram y cols. 2006).

2.2 Efectos inducidos por el enriquecimiento ambiental

La mayoría de las investigaciones realizadas con la técnica de enriquecimiento ambiental, han sido utilizando animales experimentales, sin embargo, existen pocos estudios en humanos en donde se ha implementado un ambiente de aprendizaje continuo y el efecto que ejerce sobre las funciones cognitivas y el desarrollo del sistema nervioso central en individuos con un antecedente de desnutrición (GranthamMcGregor1979; Milgramy cols. 2006).

En un estudio realizado en humanos se encontró que una buena educación durante la infancia, provoca un efecto neuroprotector a desarrollar enfermedades neuropsiquiátricas como la demencia. También se mostró que individuos que continúan en un ambiente de aprendizaje y de interacción social constante (escuchar radio, leer el periódico, revistas o libros, jugar cartas, e ir a museos entre otras actividades) muestran menor riesgo de presentar la enfermedad de Alzheimer, mientras que la actividad física aparentemente no se asoció con la disminución de presentar esta neuropatología (Wilson y cols. 2002).

Por otro lado, los estudios en animales revelaron que junto con las modificaciones al ambiente, una serie de cambios neuroanatómicos y neuroquímicos se presentaban en los individuos que experimentaron los cambios de escenario (Van Praag y cols. 2000). Por ejemplo, los individuos sometidos a un ambiente de aprendizaje continuo, presentaban un menor índice de apoptosis, un incremento en el nacimiento de neuronas, junto con un incremento en la expresión de neurotransmisores y factores neurotróficos en estructuras como el hipocampo, cerebelo, y la corteza en comparación a los individuos que permanecieron en condiciones estándar de

laboratorio (Carughi y cols. 1989). Los sujetos que han sido expuestos a un ambiente enriquecido de aprendizaje continuo presentan una reactivación en la plasticidad neuronal que generalmente solo se puede observar en los periodos críticos del desarrollo del cerebro (Van Praag y col. 2000). Considerando la plasticidad que el ambiente enriquecido provoca, los investigadores propusieron este modelo como una herramienta terapéutica que pudiera ayudar a corregir ciertas condiciones cognitivas desfavorables.

Con base a los datos anteriores, se podría especular que el ambiente enriquecido mejora significativamente los procesos de memoria y el aprendizaje, además, de que se optimizan las estrategias de búsqueda espacial. Así mismo, se ha reportado que los individuos, expuestos a un ambiente enriquecido, presentan un mejor desempeño en el laberinto acuático de Morris. Además, en esos individuos que experimentaron la estimulación sensorial por cambio de ambiente, se redujo significativamente el tiempo de búsqueda de la plataforma. Por lo tanto, el efecto de plasticidad neuronal que el ambiente enriquecido genera, ha motivado su uso con el motivo para experimentar con diferentes condiciones neurológicas. En la prueba de el laberinto elevado, los estudios mostraron que el ambiente enriquecido es capaz de reducir la los niveles de ansiedad en los modelos animales de laboratorio, ya que tienden a permanecer más tiempo en el brazo abierto (Alwis y Rajan 2014).

Interesantemente, se ha reportado que individuos con autismo (Schneider y cols. 2005), isquemia/Hipoxia (Pereira y cols. 2007), lesiones (Kolb yGibb1991), epilepsia (Auvergne y cols.2002), enfermedad de Huntington's (Hockly y cols. 2002), Alzheimer's (Berardi y cols. 2007), y Parkinson's (Faherty y cols. 2005) que fueron expuestos a un ambiente enriquecido mostraron resultados muy positivos.

2.3 Efectos del enriquecimiento ambiental sobre la desnutrición

Como ya fue mencionado, los efectos de una mala dieta durante la lactancia pueden alterar negativamente algunas estructuras del cerebro implicadas en los procesos sensoriales y cognitivos como es el caso del hipocampo. Interesantemente algunas de estas regiones (hipocampo) se ven favorecidas en individuos expuestos a un ambiente enriquecido (Godoy y cols. 2013); por lo que investigadores comenzaron a evaluar los cambios de ambiente sobre la conducta y las características neuroanatomías en individuos que sufrieron desnutrición durante la lactancia (Bhide y cols. 1982).

Así, los análisis histológicos y moleculares mostraron que la exposición a un ambiente enriquecido después de un episodio de desnutrición durante la lactancia, promueve la

neurogénesis a nivel del hipocampo a diferencia de individuos que sufrieron desnutrición sin ser estimulados por el ambiente. Además, mostraron mejor aprendizaje, y mayor capacidad asociativa en tareas de reconocimiento de objetos y de memoria espacial (Soares y cols. 2017). Cabe mencionar que la mayor parte de estas investigaciones se realizaron en madres sometidas a una baja o inapropiada cantidad de proteínas, así como la falta de información para la evaluación del ambiente enriquecido sobre la conducta, o bien el impacto en la salud y en el desarrollo posterior en la vida adulta dada por la disminución de alimentos dependiente del número de hermanos, no ha sido bien estudiado (Ortiz y cols. 1996).

3 Justificación

La restricción de alimentos durante la lactancia genera múltiples efectos negativos sobre la calidad reproductiva y cognitiva en el humano y los mamíferos en general, por lo que, es importante prevenir o revertir de manera efectiva los resultados no deseados por la desnutrición. La desnutrición por aumento de la camada durante la lactancia, proporciona un buen modelo para poder estudiar los efectos neurológicos causados por desnutrición en el infante. Además, se ha propuesto que implementar un ambiente enriquecido podría revertir dichos daños ocasionados por una mal alimentación en etapas críticas de desarrollo como es la lactancia.

4 Hipótesis

La desnutrición por aumento de camada genera deficiencias como las dietas ya reportadas sobre los proceso cognitivos y la conducta sexual.

- El ambiente enriquecido, durante la pubertad, es capaz de revertir los déficit cognitivos y de despliegue sexual en ratas con desnutrición por aumento de camada durante la lactancia.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

El objetivo de este estudio fue desarrollar un programa de ambiente enriquecido y estimulación sensorial para poder revertirlos efectos sobre la conducta sexual y la capacidad cognitiva que la desnutrición postnatal por el aumento de camada que ejerce en ratas macho

5.2. Objetivos particulares

Evaluar en el día 90 de edad la capacidad de exploración y ansiedad con la prueba de laberinto elevado en los cuatro grupos.

Evaluar en el día 100 de edad la memoria espacial y la capacidad de aprendizaje a través de la prueba de laberinto acuático de Morris.

Evaluar en el día 140 de edad los componentes de la conducta sexual masculina (Monta, Intromisión, Eyaculación y Periodo posteyaculatorio).

6 METODOLOGÍA

6.1 Animales

Desnutrición por aumento de camada. 92 ratas Wistar con 1 día de edad de ambos sexos fueron asignadas aleatoriamente a dos tamaños de camada durante la lactancia. Grupo control (**C**) con 8 a 9 crías por nodriza y grupo experimental (**E**) con 16 crías por nodriza. Se conformaron cinco grupos control y tres grupos experimentales, todos los grupos fueron alimentados por hembras lactantes (nodrizas) con libre acceso de agua y alimento durante la lactancia (24 días en este experimento). Posterior a la lactancia, 20 machos del grupo control y 20 del grupo experimental/desnutrido fueron separados por condición del tamaño de la camada. Los machos de ambos grupos fueron asignados en grupos de 5 individuos por jaula y se colocaron en condiciones estándar de laboratorio con agua y alimento *at libitum*. Las hembras fueron utilizadas para otro experimento.

Ambiente enriquecido. Al día 45 de edad; 10 machos del grupo (**C**) y 10 machos del grupo (**E**) son introducidos a un ambiente enriquecido. Los grupos experimentales se definieron por la condición de tamaño de camada y también por la condición de alojamiento, conformando cuatro grupos: control no enriquecido (**C**, n= 10); desnutrido no enriquecido(**E**, n= 10); control enriquecido (**CE**, n= 10; y desnutrido(**EE**, n=10)

En este estudio se utilizó una jaula de 120 cm de altura y 60 cm de diámetro, con tres niveles conectados por rampas, con varios objetos en su interior como: túneles fabricados con tubos de PVC, ruedas para ejercicio y objetos con distintas texturas y formas. Agua y alimento *at libitum*. Cada semana los objetos se cambiaban así como también el aserrín del suelo de la jaula era removido por más aserrín limpio y fresco. La temperatura se mantuvo en 23 °C y en condiciones

de 12/12 luz inversa. Todos los experimentos fueron realizado conforme a la guía de uso y cuidados de mamíferos en la investigación de conducta y neurociencia (National Research Council 2010) en acuerdo con la guía ARRIVE (animal research reporting in vivo experiments /www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines) junto con el comité académico de ética de la División de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa.

6.2 Evaluación de la ansiedad en el laberinto elevado en cruz

En el día 90 post natal se valora el comportamiento de la capacidad exploratoria para todos animales de este experimento. El laberinto elevado, es un dispositivo hecho de acrílico con 4 brazos distribuidos en forma de cruz. Cada brazo mide 50cm x 12 cm y están elevados 50 cm sobre el suelo. Dos de sus brazos están cerrados (BC), colocados uno al frente del otro, tienen paredes lateral es permitiendo solamente como vía de acceso el centro del laberinto. Los otros dos brazos, brazos abiertos (BA), de iguales dimensiones y con igual orientación, convergiendo los 4 brazos en el área central (10cmx10cm) del laberinto. La prueba comienza cuando se coloca al individuo en la parte del área central y se mide el tiempo que pasa en los brazos abiertos y cerrados, la distancia recorrida en los brazos abiertos, así como también el número de veces que salen y entran a los brazos son registrados y analizados en un periodo de 5 minutos por individuo (Walf y Frye 2007).

6.3 Evaluación de la memoria espacial en el Laberinto acuático de Morris

Diseñado para evaluar la memoria y el aprendizaje de animales de laboratorio. En el día 100 postnatal todos los individuos de este estudio son evaluados en el laberinto acuático de Morris. El objetivo de esta prueba es colocar dentro de una piscina cilíndrica con agua (140 de diámetro x 50 cm de profundidad y 20° C) con una plataforma oculta bajo el agua (1 cm), en alguno de los cuatro cuadrantes imaginarios. El agua se tiñe con un colorante artificial. Alrededor de la piscina se colocan numerosas señales visuales para facilitar la orientación espacial las cuales se mantendrán en toda la fase experimental del animal. La posición del observador siempre es la misma en toda la fase experimental. El sujeto experimental es introducido a uno de los cuadrantes imaginarios del laberinto viendo hacia la pared de la piscina. Se registrara el tiempo en que el individuo encuentra la plataforma para ponerse a salvo. En caso de que el individuo se incapaz de encontraren 60 segundos la plataforma oculta, el investigador-observador tomara cuidadosamente al sujeto experimental y lo transportara a la plataforma durante manteniéndolo durante 10 segundos sobre la superficie. Las ratas recibirán un entrenamiento diario durante 4

días consecutivos registrando el tiempo que les toma llegar a la plataforma. La posición de la plataforma siempre se conservó en el mismo cuadrante. En el día 5 se realiza la prueba de memoria en donde los individuos son llevados al laberinto, en esta última sesión de la prueba la plataforma es retirada y se registra el tiempo que pasa en cada cuadrante en un lapso de 60 segundos. La finalidad es que el individuo permanece más tiempo en el área donde estaba originalmente la plataforma (Morris y cols. 1984).

6.4 Evaluación de la conducta sexual de la rata macho

En el día 140 postnatal se evalúa la conducta sexual de todos los individuos de este estudio. Cuando la conducta sexual de la rata es estudiada dentro de un laboratorio, es común utilizar un cilindro de acrílico transparente (50 cm de diámetro por 40 cm de altura) con aserrín cubriendo el suelo, conocida como arena estándar. Hembras estímulo (estro inducido) son introducidas a la arena. En este estudio se registró el componente ejecutorio de la conducta sexual de la rata macho que consta de: la monta del macho hacia la hembra, la inserción del pene en la vagina (intromisión), y la eyaculación; que se refiere a la expulsión de semen en el tracto genital de la hembra y el periodo posteyaculatorio (Meisel y Sachs 1994).

Los siguientes componentes son tomados en cuenta para evaluar la conducta sexual de los grupos y estos son registrados:

- Número de montas e intromisiones previas a la eyaculación.
- Número de eyaculaciones, montas e intromisiones dentro de un periodo 60 minutos.
- Latencia de monta, intromisión y eyaculación.
- Intervalo post-eyaculatorio (Agmo 1996).

6.5 Análisis estadísticos

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software GraphPad Prism 5 versión 5.01. Los valores son expresados por el valor medio \pm error estándar. El peso durante la lactancia de los grupos control y el grupo aumento de camada se compararon con una t- student no pareada con un nivel de significancia $p < 0.0001$. Se utilizó una ANOVA de dos vías (*factor camada x factor ambiente*), seguido de una prueba de Bonferroni para evaluar las diferencias entre grupos para las demás pruebas: Laberinto elevado, Laberinto acuático de Morris. Para la conducta sexual de la rata macho, se utilizó la prueba de Mann Whitney para encontrar diferencias entre los individuos enriquecidos contra los no enriquecidos en sus ambos componentes (Bien nutridos VS

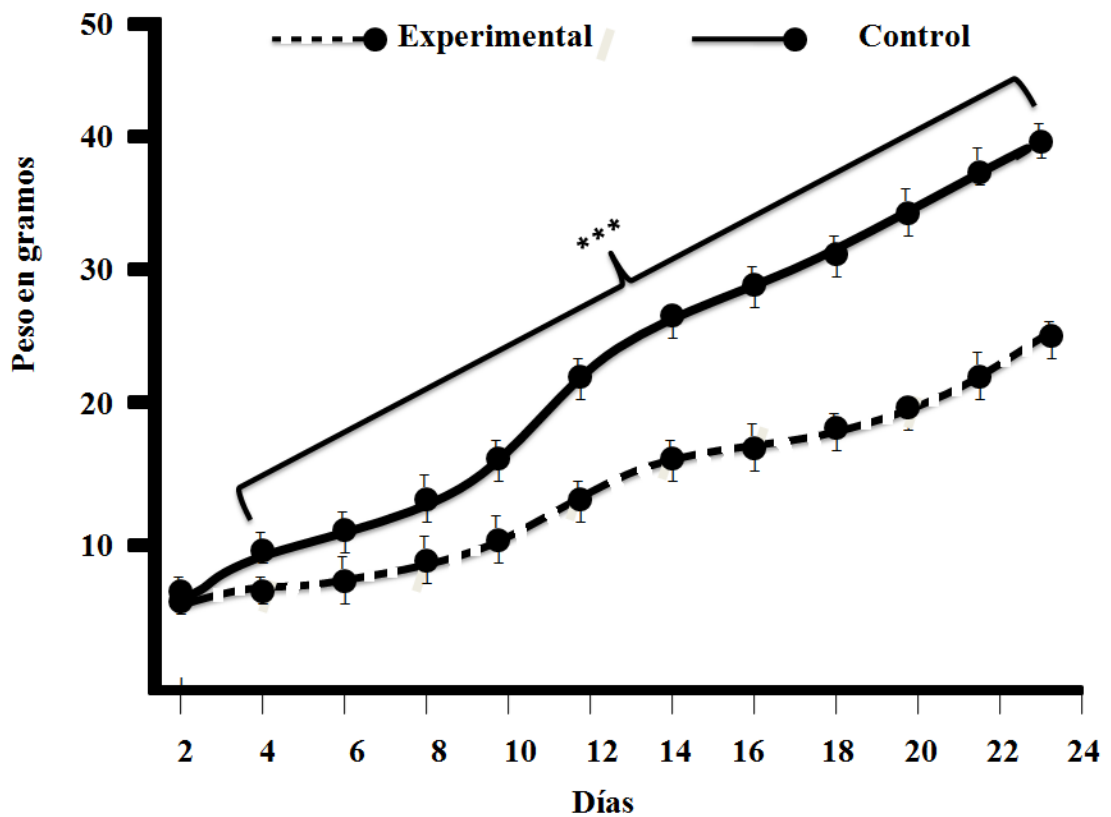
Desnutridos).

7 Resultados

7.1 Resultados: Aumento de camada

En el día 1 postnatal, el peso de cada individuo se registró cada dos días para los dos grupos (C) control y (E) experimental (aumento de camada) hasta el día 24 de edad. No se encontraron diferencias de pesos entre las crías de ambos grupos en el día 1 de nacimiento. En el día 4 postnatal el aumento en el número de hermanos dentro de la camada provocó una reducción significativa ($t(90) = 6.4, p < 0.0001$) en el peso del grupo E ($8.02 \pm 0.117g, N=48$) en comparación del grupo C ($9.43 \pm 0.192g, N=44$). En el día 24 de edad el peso del grupo control ($38.31 \pm 0.7175 g, N=44$) es significativamente ($t(90) = 18.81, p < 0.0001$) mayor que el grupo experimental ($23.47 \pm 0.3717g, N=48$)

Ganancia de peso durante la lactancia

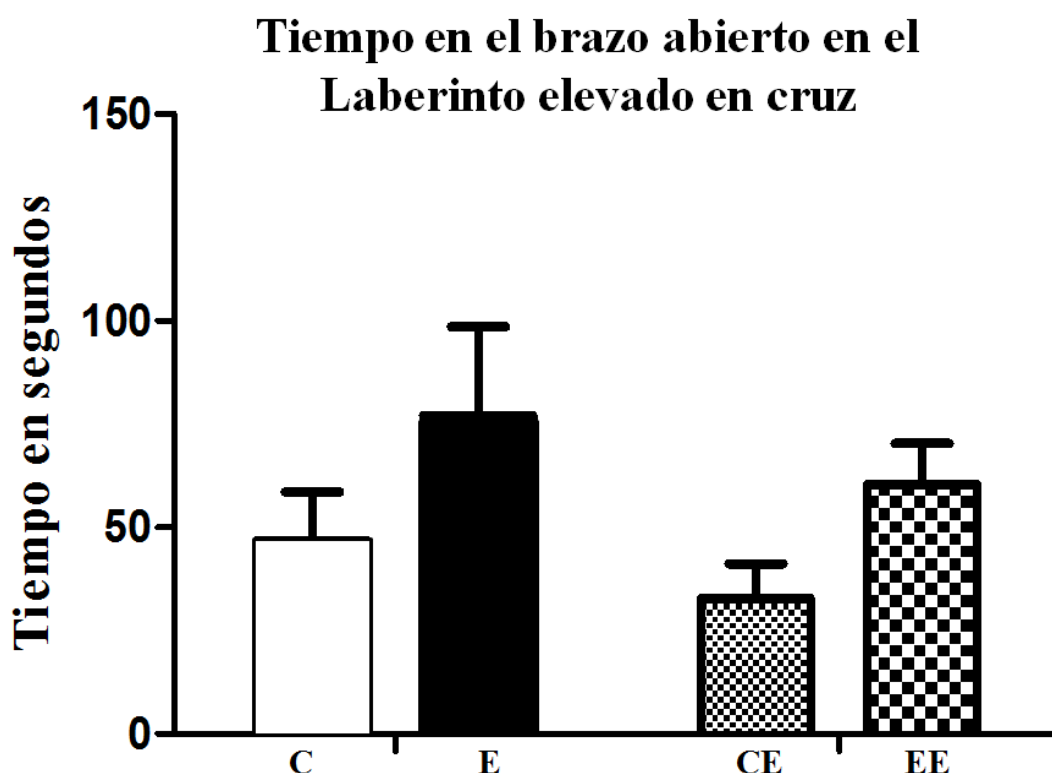


Grafica 1.- Crecimiento postnatal registrado durante la lactancia del grupo experimental y del grupo control. En el día postnatal 2 no se observaron diferencias de peso entre los

individuos. Del día 4 al 24 postnatal se observó una menor ganancia de peso en el grupo **E** en comparación a los pesos que presentaron el grupo **C**. Los datos son presentados por su valor medio \pm SE. *** $P < 0.0001$.

7.2 Resultados Laberinto elevado en cruz

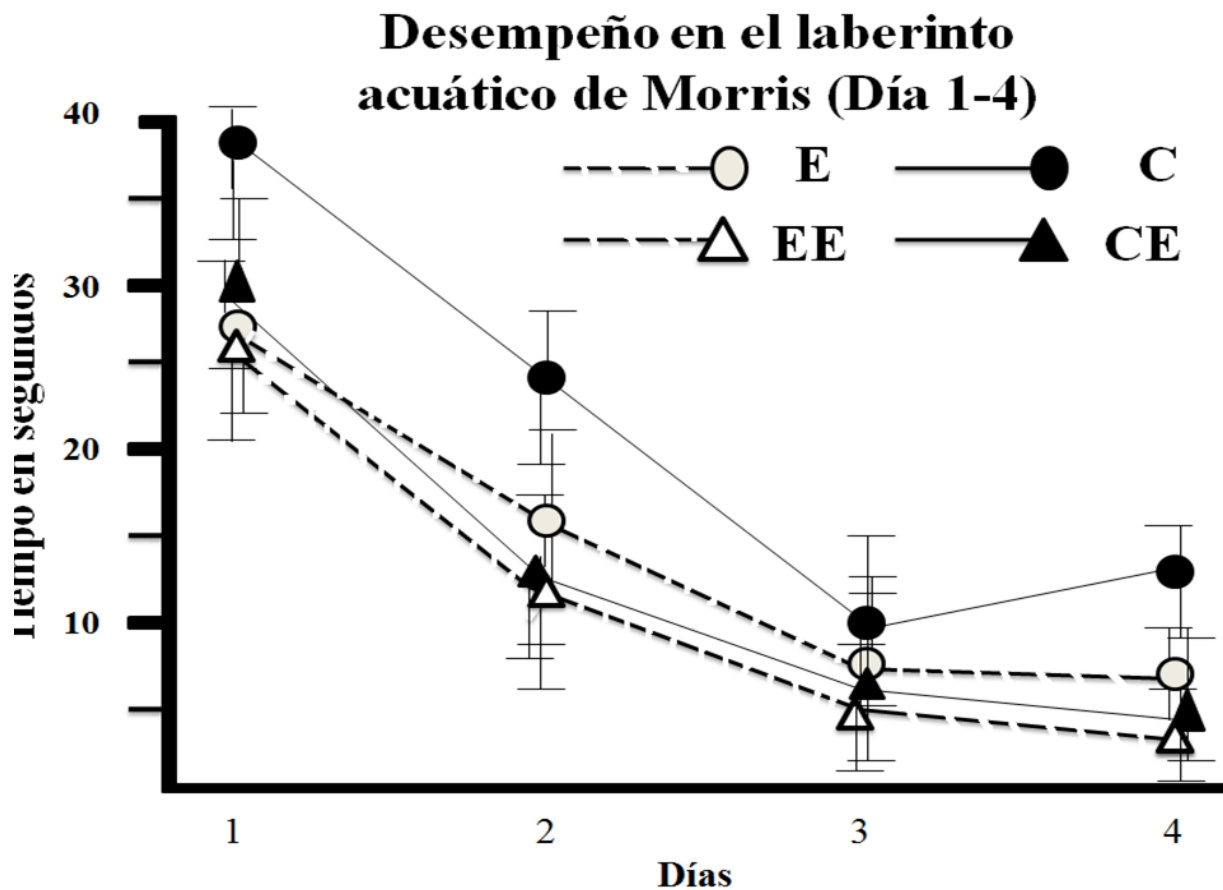
Se utilizó el laberinto elevado en cruz los 90 días de edad para evaluar los niveles de ansiedad en los grupos los cuatro grupos (**E**) $n=10$; (**EE**) $n=10$; (**C**) $n=10$; (**CE**) $n=10$. La ANOVA de dos vías (*factor camada x factor ambiental*) no mostro diferencia significativa. Se puede observar que la desnutrición por el aumento de camada tiene un ligero efecto no significativo de hiperactividad en los grupos **E** y **EE** en comparación a los grupos control **C** y **CE** sobre el laberinto elevado en cruz. El efecto del ambiente enriquecido a los 90 días de edad parece disminuir no significativamente la ansiedad en comparación a los no enriquecidos. Interesantemente el ambiente enriquecido tiene un efecto inhibitor sobre la capacidad de exploración en los grupos **EE** y **CE**.



Grafica 2.- Tiempo registrado en los brazos abiertos sobre el laberinto elevado en cruz. Los resultados están expresados por su valor medio (\pm SEM). La ANOVA de dos vías no mostro diferencia significativa entre ninguno de los cuatro grupos **E** (Desnutrido no enriquecido $n=9$); **EE** (Desnutrido enriquecido $n=9$); **C** (Control no enriquecido $n=10$) y **CE** (Control enriquecido $n=10$).

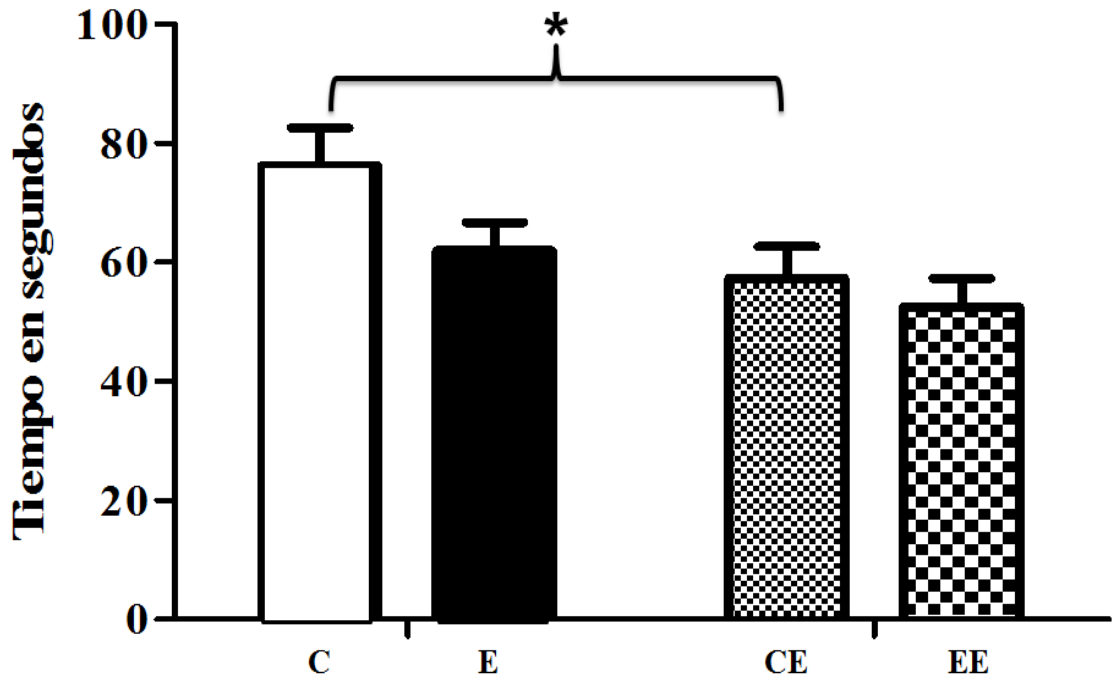
7.3 Resultados: Laberinto acuático de Morris

En el día 100 postnatal es valorada la memoria espacial. Contario a lo que se esperaba, en el día uno (1), el grupo **E** tienen una ligera reducción estadísticamente no significativa en el tiempo para encontrar la plataforma escondida en comparación al grupo **C** y al grupo **CE**. Durante el entrenamiento (1-4 Días) los grupos **E**, **EE**, **C** y **CE** no mostraron diferencias estadísticamente significativas por sesión (**Grafica 3**) El análisis de varianza mostro, que el ambiente enriquecido reduce significativamente ($F(1,31) = 6.79, p < 0.01$) el tiempo total invertido para encontrar la plataforma durante el entrenamiento (sesiones 1-4 D) en el grupo **CE** en comparación al grupo **C** (**Grafica 4**). No se encontró diferencia significativa entre el grupo **EE** y el grupo **E** en el tiempo total destinado en encontrar la plataforma. El día de la prueba de memoria (5D), se observa una diferencia significativa ($F(1,31) = 7.79, p < 0.01$) por parte del grupo **EE** en comparación del grupo **CE** en el tiempo de nado sobre cuadrante donde se encontraba la plataforma.



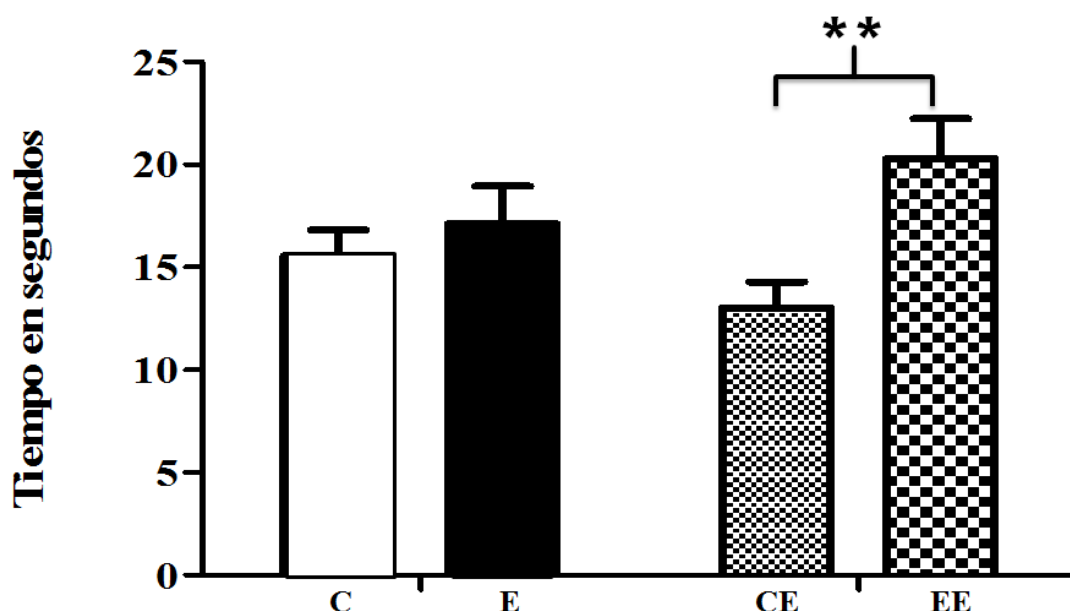
Grafica 3.-Desempeño en la prueba de laberinto acuático de Morris para encontrar la plataforma. La ANOVA de dos vías, no mostro diferencia significativa en el tiempo para encontrarla plataforma por sesión. Los resultados están expresados por su valor medio (\pm SEM). **E** (Experimental no enriquecido n=9); **EE** (Experimental enriquecido n=9); **C** (Control no enriquecido n=10) y **CE** (Control enriquecido n=10).

Tiempo total invertido en el laberinto acuático de Morris



Grafica 4.- Tiempo total de búsqueda en el laberinto acuático de Morris (Día 1-4). El análisis de varianza mostro que el efecto del enriquecimiento ambiental mejora la eficiencia para encontrar la plataforma en individuos sanos. El grupo (CE) invierte menos tiempo para encontrarla plataforma en comparación al grupo (C). E (Experimental no enriquecido n=9); EE (Experimental enriquecido n=9); C (Control no enriquecido n=10) y CE (Control enriquecido n=10). Los resultados están expresados por su valor medio (\pm SEM).*P<0.05.

Prueba de Memoria (5D) Laberinto acuático de Morris



Grafica 5.- Prueba de memoria en el laberinto acuático de Morris (Día 5). La ANOVA de dos vías mostró que el grupo EE empleó significativamente más tiempo nadando sobre el cuadrante donde se encontraba la plataforma en comparación al grupo CE. **E** (Experimental no enriquecido n=9); **EE** (Experimental enriquecido n=9); **C** (Control no enriquecido n=10) y **CE** (Control enriquecido n=10). Los resultados están expresados por su valor medio (\pm SEM).**P<0.01.

7.4 Resultados: Conducta sexual

Se evaluó el efecto de enriquecimiento ambiental sobre la conducta sexual en ratas desnutridas por aumento de camada durante la lactancia, los resultados se presentan en la (**Tabla 1**). Los siguientes componentes son tomados en cuenta para evaluar la conducta sexual: La latencia de la primera monta, la primera intromisión y la primera eyaculación, el número de montas e intromisiones previas a la primera eyaculación, el número de eyaculaciones durante 60 minutos y el intervalo post-eyaculatorio. Se puede observar una reducción significativa en el tiempo de respuestas a los estímulos (hembra en estro) por parte de los individuos desnutridos (**E**) en comparación al grupo (**C**). La prueba de Mann Whitney mostro diferencias significativas entre los grupos enriquecidos sin importar la condición bien nutrido o desnutrido en comparación a los no estimulados por el ambiente. La latencia de la primera intromisión (111.2 ± 43.2 seg, $p=$

0.0317), la latencia de la primera eyaculación (579.25 ± 170 seg, $p= 0.0278$) y el número de montas para alcanzar la primera eyaculación (4.4 ± 3.1 , $p= 0.0468$) es significativamente menor en individuos del grupo (**CE**) en comparación a los del grupo (**C**) que registraron ($935,4 \pm 436$ seg), ($1593,6 \pm 415$, seg) y ($9,4 \pm 4$) respectivamente. Por su parte los individuos desnutridos enriquecidos (**EE**) también muestran diferencia por efecto del ambiente enriquecido pues la latencia para alcanzar la primera eyaculación (680.17 ± 179.1 seg, $p= 0.0206$) es significativamente menor en comparación con los individuos del grupo desnutrido sin estímulo ambiental (**E**) que registraron (1551.6 ± 416 seg) y el número de eyaculaciones (en un periodo de 60 min.) también registra un aumento significativo en individuos enriquecidos desnutridos (**EE**) (5 ± 0.4 $p = 0.0185$) en comparación a los desnutridos no enriquecidos (**E**) (3 ± 0.6).

	C	E	CE	EE
LM	865,4± 434	657,8 ± 292,6	214,2 ± 84,5	284,67 ± 108,8
LI	935,4 ± 436	803,5 ± 361,3	111,2 ± 43,2^a	252,33 ± 100,2
LE	1593,6 ± 415	1551 ± 416,7	579,25 ±170,6^a	680,17 ± 179,1^b
NM	9,4 ± 4	10,6 ± 3,2	4,4 ± 3,1^a	6 ± 2,7
NI	6,6 ± 0,9	7,17 ± 1,4	7,2 ± 2,4	6 ± 0,57
FE	2,4 ± 0,5	3 ± 0,6	4,75 ± 1,3	5 ± 0,4^b
Post	330,8 ± 148	297,8 ± 6,6	319,5 ± 15,4	344,33 ± 49,13
%	55,5	60	55,5	86

Tabla 1 Resultados de la evaluación de la conducta sexual (140 días de edad). LM, latencia de monta (min.); LI, latencia de intromisión (min.); LE, latencia de eyaculación (min.); NM, número de montas; NI, numero de intromisiones; FE, frecuencia de eyaculación (60 min); PR, perdido post eyaculatorio (min); %, porcentaje de individuos que alcanzaron la eyaculación. **E** (Experimental no enriquecido n=9); **EE** (Experimental enriquecido n=7); **C** (Control no enriquecido n=10) y **CE** (Control enriquecido n=10). Los resultados están expresados por su valor medio (\pm SEM).

^a Diferente del Grupo control (C).

^b Diferente del Grupo Experimental (E).

8 Discusión

Aumento de camada. El efecto de aumento en el número de hermanos (camada de 16-17 crías) durante la lactancia; dio como resultado una reducción en el crecimiento comparación al grupo control (camada de 7- 9 crías).El análisis estadístico (t-student) reveló que la diferencia de peso se vuelve significativa desde el día 4 postnatal. Al finalizar la lactancia (día 24) los individuos del grupo control (C) muestran mayor ganancia de peso que los individuos sometidos a un aumento de camada (E). Estos resultados concuerdan con los reportados previamente (Widdowson y McCance 1960; Ortiz y cols. 1996; Hernandes y cols. 2005).

En este estudio, el efecto por la desnutrición por el aumento de camada durante la lactancia mostro un incremento no significativo en el tiempo de exploración en laberinto elevado en cruz por parte del grupo de desnutridos (E) en comparación con el grupo bien alimentado (C). Aparentemente el efecto de la desnutrición es un antecedente para presentar mayor ansiedad en los individuos. Estos hallazgos en el laberinto elevado de cruz concuerdan con los reportados con estudios reportados para ratas macho que sufrieron un episodio de desnutrición durante la lactancia (Soares y cols. 2013). También en este experimento se evaluó el aprendizaje y la memoria, en el laberinto caótico de Morris. Los resultados mostraron que la desnutrición durante la lactancia tiende a disminuir el tiempo de búsqueda de la plataforma oculta en la prueba de laberinto acuático de Morris en la edad adulta. En este estudio el grupo (E) mostro una ligera reducción no significativa en el tiempo para encontrar la plataforma en la primera sesión (Día 1), en comparación con los individuos del grupo no desnutrido (C). También en tiempo total invertido para encontrar la plataforma oculta, los individuos del grupo (E) muestran una reducción no significativa en comparación de los individuos del grupo (C). En la prueba de memoria (Día 5) se observó un aumento no significativo por parte del grupo desnutrido en el tiempo de nado en el cuadrante donde estaba la plataforma. Aparentemente el efecto de la desnutrición por aumento de camada provoca una tendencia a resolver mejor los mecanismos de navegación espacial en comparación a los individuos bien nutridos. El desempeño que se muestra en el laberinto acuático de Morris por parte de los individuos desnutridos por aumento de camada durante la lactancia, no es el que reportan los demás autores para los demás modelos de desnutrición en roedores (Valadarez y cols. 2010; Naik y cols. 2015)

Una posible explicación de por qué los individuos desnutridos por el aumento de camada presentan una ligera tendencia a mejorar capacidad de memoria y de aprendizaje en el laberinto acuático de Morris, pudiese explicarse por el enriquecimiento social al que son expuestos por el aumento en el número de hermanos (Rosenzweig y cols. 1978). En el modelo de desnutrición por

aumento de camada, la búsqueda por alimento (leche de la madre) que presentan los individuos; provocada una mayor interacción social durante la lactancia. El enriquecimiento social ha sido reportado con aspectos benéficos sobre las funciones cognitivas y la neurogenesis en ratas de laboratorio (Alwis y Rajan 2014). Coincidentemente el aumento en el número de hermanos durante la lactancia; se establece en la etapa más crítica para el desarrollo neuronal para las ratas (Dobbing y Sands 1978). Una posible interacción entre el enriquecimiento social postnatal (Rosenzweig y cols. 1978) sumado a una etapa de mayor plasticidad para el desarrollo del cerebro en ratas (Widdowson y McCance 1960); pudiese estar explicando los resultados obtenidos en este experimento.

También, este estudio reveló que los individuos desnutridos por el aumento de camada durante la lactancia (**E**), presentan un ligero aumento en la conducta sexual ya en la edad adulta en comparación a los individuos bien nutridos no enriquecidos (**C**). El aumento de camada provocó en el grupo (**E**) una reducción no significativa en las latencias de monta, intromisión y eyaculación, así como también un aumento no significativo en la frecuencia de monta, la frecuencia de intromisión y la frecuencia de eyaculación en comparación a los individuos bien nutridos no enriquecidos (**C**). Este incremento en la actividad sexual por alteraciones en la dieta durante la lactancia ya ha sido reportado en estudios anteriores (Govic y cols. 2008). A este fenómeno los investigadores explican; que cuando las circunstancias ambientales no son favorables, el individuo tiende a acelerar la maduración sexual. El aumento en la conducta sexual puede ser una estrategia de adecuación reproductiva debido a la restricción de alimentos durante la lactancia (Slodoba y cols. 2009).

Ambiente enriquecido En este estudio, el objetivo original era revertir mediante el enriquecimiento ambiental los efectos negativos reportados sobre la conducta sexual (Menendez y Paterson y cols. 1985) y la capacidad cognitiva (Naik y cols. 2015) por causa de la desnutrición provocada durante la lactancia. Interesantemente, los efectos conductuales y cognitivos que presentaron los individuos desnutridos por el aumento de camada durante la lactancia, no son los reportados por la mayoría de los autores (Larsson y cols. 1974; Hernández y cols. 2015).

De manera indistinta sobre el tipo de dieta, el ambiente enriquecido provoca un ligero efecto a reducir no significativamente el tiempo que pasan en el brazo abierto en el laberinto elevado en cruz, estos resultados concuerdan con los reportados por (Soares y cols. 2013). En el laberinto acuático de Morris, el ambiente enriquecido provoca en animales sanos, una reducción significativa, en el tiempo total invertido (días 1-4 de entrenamiento) para encontrar la plataforma

por parte del grupo (**CE**) en comparación a los individuos del grupo (**C**). Estos resultados concuerdan con estudios previos realizados en animales sanos, donde se muestra una mejor memoria espacial, un incremento en la velocidad de aprendizaje y un mejor desempeño en estrategias de busque espacial debido a la exposición un ambiente enriquecido (Alwis y Rajan 2014). En la prueba de memoria (Día 5), los resultados son controversiales, pues el ambiente enriquecido tiene efectos opuestos aparentemente por causa de la desnutrición por el aumento de camada. En individuos desnutridos (**EE**) el ambiente enriquecido aumenta el tiempo de nado sobre el cuadrante donde originalmente estaba la plataforma, efecto contrario al que muestran los individuos sanos enriquecidos (**CE**). Esta divergencia en la conducta de los animales, puede ser efecto psicológico de la desnutrición, pues individuos que sufrieron una mala dieta, tienden a presentar una mayor respuesta a estímulos como agua, temperatura, alimento y luz (Laus y cols. 2011).

En la conducta sexual, los resultados de este estudio mostraron una tendencia del ambiente enriquecido por reducir significativamente la latencia de intromisión y eyaculación, así como también la frecuencia de monta en el grupo (**CE**) en comparación con los individuos del grupo control no enriquecidos (**C**). Los individuos desnutridos por el aumento de camada expuesto a un ambiente enriquecido (**EE**) también muestran un aumento significativo en el número de eyaculaciones en comparación a los individuos del grupo (**E**). El efecto de ambiente enriquecido ha sido escasamente estudiado en individuos desnutridos y el impacto que este tiene sobre la capacidad reproductiva y la conducta sexual.

9 Conclusión

Este estudio revelo que los individuos desnutridos por aumento de camada, aparentemente sufren de un enriquecimiento social durante la lactancia, por lo que tienden a mejorar la memoria y el aprendizaje, la capacidad de exploración y la conducta sexual, efecto poco observado. En el laberinto acuático de Morris el ambiente enriquecido acelera el aprendizaje, disminuyendo el tiempo para encontrar la plataforma durante el entrenamiento, esto en animales sanos. También se observó que el ambiente enriquecido mejora la conducta sexual independientemente del antecedente de desnutrición.

10 Perspectivas

Aparentemente los efectos de la desnutrición por aumento de camada, mostraron individuos con mayor memoria espacial, así como también un mejor desempeño en la conducta sexual. Existe escasa información acerca de los beneficios conductuales por consecuencia de la desnutrición en

el laberinto acuático y sobre la conducta sexual. El aumento de camada, abre un nuevo paradigma acerca de los efectos que puede llegar a provocar de la restricción de alimentos por competencia durante la lactancia. Por otro lado los efectos del modelo de ambiente enriquecido que se obtuvieron, concuerdan con los demás experimentos reportados por otros autores. El ambiente enriquecido puede ser considerado un modelo aplicable a otros temas de interés.

11 Referencias

1. Agmo, A. (1997) Male rat sexual behavior. *Brain Research Protocols*, 203-209.
2. Ali, M., Cholvin, T., Antoine Muller, M., Cosquer, B., Kelche, C., Cassel, J.C., Pereira de Vasconcelos, A. (2017). Environmental enrichment enhances systems-level consolidation of a spatial memory after lesions of the ventral midline thalamus. *Neurobiology of Learning and Memory*, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2017.03.021>
3. Alwis, D.S., y Rajan, R. (2014). Environmental enrichment and the sensory brain: the role of enrichment in remediating brain injury. *Frontiers in Systems Neuroscience*, doi:10.3389/fnsys.2014.00156
4. Auvergne, R., Lere, C., El Bahh, Arthaud, S., Lespinet, V., Rougier, A. (2002). Delayed kindling epileptogenesis and increased neurogenesis in adult rats housed in an enriched environment. *Brain Res.* 954, 277-285. doi:10.1016/S0006-8993(02)03355-3
5. Barbosa, E. H., Soares, R. O., Braga, N. N., Almeida, S. de S. y Lachat, J.J. (2016). Effects of environmental enrichment on blood vessels in the optic tract of malnourished rats: A morphological and morphometric analysis. *Nutritional Neuroscience*. 19(5), 224–230. doi:10.1179/1476830515y.0000000013
6. Berardi, N., Braschi, C., Capsoni, S., Cattaneo, A. y Maffei, L. (2007). Environmental enrichment delays the onset of memory deficits and reduces neuropathological hallmarks in a mouse model of Alzheimer-like neurodegeneration. *J. Alzheimers Dis.* 11, 359-370.
7. Bhide, P.G., y Bedi, K.S. (1982). The effects of environmental diversity on well-fed and previously undernourished rats: I. Body and brain measurements. *The Journal of Comparative Neurology*, 207(4), 403–409. doi:10.1002/cne.902070411.
8. Black, R.E., Victora, C.G., Walker, S.P., Bhutta, Z.A., Christian, P., de Onis, M., Uauy, R. (2013). Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*, 382(9890), 427-451. doi:10.1016/s0140-6736(13)60937
9. Carughi, A., Carpenter, K.J. y Diamond, M.C. (1989). Effect of Environmental Enrichment during Nutritional Rehabilitation on Body Growth, Blood Parameters and Cerebral Cortical Development of Rats. *The Journal of Nutrition*, 119(12), 2005–2016. doi:10.1093/jn/119.12.2005.

10. Chaudhary, R., Chugh, M., Darokhan, Z., Katreddi, R. R., Ramachandra, R., y Rema, V. (2013). Physiological Slowing and Upregulation of Inhibition in Cortex Are Correlated with Behavioral Deficits in Protein Malnourished Rats. *PLoS ONE*, 8(10), e76556. doi:10.1371/journal.pone.0076556.
11. Chavez, A.; Martinez, C.; Yaschine, T. Nutrition, behavioral development, and mother-child interaction in young rural children. *Fed. Proc.* 1975, 34, 1574-1582.
12. Chow, B. F., y Lee, C.-J. (1964). Effect of Dietary Restriction of Pregnant Rats on Body Weight Gain of the Offspring. *The Journal of Nutrition*, 82(1), 10–18. doi:10.1093/jn/82.1.10.
13. Dobbing, J. (1968). Effects of experimental undernutrition on development of the nervous system. In: Scrimshaw, N.; Gordon, J., *Malnutrition, learning and behavior*. Cambridge: MIT Press; 1968:181-202.
14. Dobbing, J., y Sands, J. (1979). Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Human Development*, 3(1), 79–83. doi:10.1016/0378-3782(79)90022-7.
15. Dupont, C., Cordier, A. G., Junien, C., Mandon-Pépin, B., Levy, R., y Chavatte-Palmer, P. (2012). Maternal environment and the reproductive function of the offspring. *Theriogenology*, 78(7), 1405–1414. doi:10.1016/j.theriogenology.2012.06.01
16. Engelbregt, M. J. T., Houdijk, Popp-Snijders, C., y Delemarre-van de Waal, H. A. (2000). The Effects of Intra-Uterine Growth Retardation and Postnatal Undernutrition on Onset of Puberty in Male and Female Rats. *Pediatric Research*, 48(6), 803–807. doi:10.1203/00006450-200012000-00017.
17. Faherty, C. J., Raviie Shepherd, K., Herasimtschuk, A., y Smeyne, R. J. (2005). Environmental enrichment in adulthood eliminates neuronal death in experimental Parkinsonism. *Molecular Brain Research*, 134(1), 170–179. doi:10.1016/j.molbrainres.2004.08.008.
18. Garofano, A., Czernichow, P., y Bréant, B. (1997). In utero undernutrition impairs rat beta-cell development. *Diabetologia*, 40(10), 1231–1234. doi:10.1007/s001250050812.
19. Garofano A, Czernichow P, Bréant B: Postnatal Somatic (1998) Growth and Insulin Contents in Moderate or Severe Intrauterine Growth Retardation in the Rat. *Biol Neonate*; 73:89-98. doi: 10.1159/000013964.
20. Godoy, M. A. de, Souza, A. S. de, Lobo, M. A., Sampaio, O. V. K., Moraes, L., Baldanza, M. R., Santiago, M. F. (2013). Effects of protein restriction during gestation and lactation on cell proliferation in the hippocampus and subventricular zone: Functional implications. Protein restriction alters hippocampal/SVZ cell proliferation. *Brain Research*, 1496, 10–27. doi:10.1016/j.brainres.2012.10.047
21. Govic, A., Kent, S., Levay, E. A., Hazi, A., Penman, J., yPaolini, A. G. (2008).

- Testosterone, social and sexual behavior of perinatally and lifelong calorie restricted offspring. *Physiology and Behavior*, 94(3), 516–522. doi:10.1016/j.physbeh.2008.03.007
22. Grantham McGregor, SM. (1979). Effects of Stimulation on Mental Development of Malnourished Child. *The Lancet*, 314(8135), 200–201. doi:10.1016/s0140-6736(79)91468-5
 23. Harel, Z., y Tannenbaum, G. S. (1995). Long-Term Alterations in Growth Hormone and Insulin Secretion after Temporary Dietary Protein Restriction in Early Life in the Rat. *Pediatric Research*, 38(5), 747–753. doi:10.1203/00006450-199511000-00019
 24. Hernandez, A., Françolin-Silva, A. L., Valadares, C. T., Fukuda, M. T. H., y Almeida, S. S. (2005). Effects of different malnutrition techniques on the behavior of rats tested in the elevated T-maze. *Behavioural Brain Research*, 162(2), 240–245. doi:10.1016/j.bbr.2005.03.008
 25. Hebb, D. O., and K. Williams (1946) A method of rating animal intelligence. *J. Genet. Psychol.*, 34: 595.
 26. Hockly, E., Cordery, P. M., Woodman, B., Mahal, A., VanDellen, A., Blakemore, C., (2002). Environmental enrichment slows disease progression in R6/2 Huntington's diseasemice. *Ann. Neurol.* 51, 235–242. doi:10.1002/ana.10094
 27. Kolb, B., and Gibb, R. (1991). Environmental enrichment and cortical injury: behavioral and anatomical consequences of frontal cortex lesions. *Cereb. Cortex* 1, 189–198. doi:10.1093/cercor/1.2.189
 28. Laus, M. F., Vales, L. D., Braga Costa, T. M., and Sousa Almeida, S. (2011). Early postnatal protein-calorie malnutrition and cognition: are view of human and animal studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 8, 590–612. doi: 10.3390/ijerph8020590.
 29. Larsson K, Carlsson SG, Sourander P, Forsstrom B, Hansen S, Henriksson B, (1974). Delayed onset of sexual activity of male rats subjected to pre- and postnatal undernutrition. *PhysiolBehav*;13(2):307–11.
 30. Li, K. A., Lund, E. T., y Voigt, J.-P. W. (2016). The impact of early postnatal environmental enrichment on maternal care and offspring behaviour following weaning. *Behavioural Processes*, 122, 51–58. doi:10.1016/j.beproc.2015.11.008.
 31. Lima, J.G; de Oliveira; L. M; yAlmeida, S.S (1998) Effects of Early Concurrent Protein Malnutrition and Environmental Stimulation on the Central Nervous System and Behavior, *Nutritional Neuroscience*, 1:6, 439-448, DOI: 10.1080/1028415X.1998.11747254.
 32. Lister, R. (1987). The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*, 92(2). doi:10.1007/bf00177912.

33. Meisel RL, Sachs BD. (1994). The physiology of male sexual behavior. In: Knobil E, Nobill JD, eds. The physiology of reproduction. 2nd edition. New York: Raven Press;;3–105.
34. Menendez-Patterson, A., Fernandez, S., Florenz-Lozano, J., y Marín, B. (1982). Effect of early pre- and postnatal acquired malnutrition on development and sexual behavior in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 17(4), 659–664. doi:10.1016/0091-3057(82)90341-0
35. Menendez, P.A., Menendez, E., Fernandez, S., Fernandez, M., yMarín, B. (1985). Influence of Undernutrition during Gestation and Suckling on Development and Sexual Maturity in the Rat. *The Journal of Nutrition*, 115(8), 1025–1032. doi:10.1093/jn/115.8.1025
36. Milgram, N.W., Siwak-Tapp, C.T., Araujo, J., y Head, E. (2006). Neuroprotective effects of cognitive enrichment. *Ageing Research Reviews*, 5(3), 354–369. doi:10.1016/j.arr.2006.04.004.
37. Millward, P J Garlick, R J C Stewart, D O Nnanyelugo, J C Waterlow. (1975). Skeletal-muscle growth and protein turnover. *D J Biochemical Journal* Aug. 150 (2) 235-243; doi: 10.1042/bj1500235.
38. Morgane, P. J., Austin-LaFrance, R., Bronzino, J., Tonkiss, J., Díaz-Cintra, S., Cintra, L., Galler, J. R. (1993). Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neuroscience yBiobehavioral Reviews*, 17(1), 91–128. doi:10.1016/s0149-7634(05)80234-9
39. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods* 1984; 11: 47-60.
40. Naik AA, Patro IK and Patro N (2015) Slow Physical Growth, Delayed Reflex Ontogeny, and Permanent Behavioral as Well as Cognitive Impairments in Rats Following Intra-generational Protein Malnutrition. *Front. Neurosci.* 9:446. doi: 10.3389/fnins.2015.00446.
41. Ortiz-Muñiz, Rocío y Cortés Barberena, Edith y Pérez, L y Gonzalez, Cristina y Betancourt, M. (1996). Assessment of an experimental method to induce malnutrition by food competition during lactation. *Medical ScienceResearch*. 24. 843-846.
42. Rosenzweig, M. R., Bennett, E. L., Hebert, M., and Morimoto, H. (1978). Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. *Brain Res.* 153, 563–576
43. Sanchez-Turet, M., Gonzalez-Sastre, F. y Sabater-Tobella, J. (1976) Efectos de la desnutrición precoz sobre la capacidad de aprendizaje en la rata. *An. Psicol.* 14 (1), 106-115

44. Schneider, T., Turczak, J., yPrzewłocki, R. (2005). Environmental Enrichment Reverses Behavioral Alterations in Rats Prenatally Exposed to Valproic Acid: Issues for a Therapeutic Approach in Autism. *Neuropsychopharmacology*, 31(1), 36–46. doi:10.1038/sj.npp.1300767.
45. Sloboda DM, Howie GJ, Pleasants A, Gluckman PD, Vickers MH (2009) Pre and Postnatal Nutritional Histories Influence Reproductive Maturation and Ovarian Function in the Rat. *PLoS ONE* 4(8): e6744. doi:10.1371/journal.pone.0006744
46. Smart, J. L.; Bedi, K. S. (1982). Early life undernutrition in rats, 3 Motor performance in adulthood. *Br. J. Nutr.* 47:439-444.
47. Soares, R. O., Oliveira, L. M., Marchini, J. S., Antunes-Rodrigues, J., Elias, L. L. K., y Almeida, S. S. (2013). Effects of early protein malnutrition and environmental stimulation on behavioral and biochemical parameters in rats submitted to the elevated plus-maze test. *Nutritional Neuroscience*, 16(3), 104–112. doi:10.1179/1476830512y.0000000036
48. Soares, R.O., Rorato, R.C., Padovan, D., Lachat, J.J., Antunes-Rodrigues, J., Elias, L.K., Almeida, S.S. Environmental enrichment reverses reduction in glucocorticoid receptor expression in the hippocampus of and improves behavioral responses of anxiety in early malnourished rats, *Brain Research*, doi.org/10.1016/j.brainres.2014.12.047
49. Soares Roberto O, Horiquni-Barbosa Everton, Almeida Sebastiao S, Lachat Joao-Jose.(2017). Environmental enrichment protects spatial learning and hippocampal neurons from the long-lasting effects of protein malnutrition early in life. *Behavioural Brain Research* doi.org/10.1016/j.bbr.2017.08.012.
50. Stewart, R. J. C. (1968). The Influence of Protein–calorie Deficiency on the Central Nervous System. *Proceedings of the Nutrition Society*, 27(01), 95–101. doi:10.1079/pns19680020
51. Stewart, R. J. C., Preece, R. F. y Sheppard, Hilda, G.(1975) *Br. J. Nutr.* 33, 233-253.
52. Valadares, C. T., Fukuda, M. T. H., Françolin-Silva, A. L., Hernandes, A. S., y Almeida, S. S. (2010). Effects of postnatal protein malnutrition on learning and memory procedures. *Nutritional Neuroscience*, 13(6), 274–282. doi:10.1179/147683010x1261146076476
53. Van Assche, F. A., Holemans, K., y Aerts, L. Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. *British Medical Bulletin*, 60(1), 173–182.(2001). doi:10.1093/bmb/60.1.173
54. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci* 1(3):191-198.

55. Waber, D. P., Vuori-Christiansen, L., Ortiz, N., Clement, J. R., Christiansen, N. E., Mora, J. O., Herrera, M. G. (1981). Nutritional supplementation, maternal education, and cognitive development of infants at risk of malnutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 34(4), 807–813. doi:10.1093/ajcn/34.4.807
56. Waber, D. P., Bryce, C. P., Fitzmaurice, G. M., Zichlin, M. L., McGaughy, J., Girard, J. M., y Galler, J. R. (2014). Neuropsychological outcomes at midlife following moderate to severe malnutrition in infancy. *Neuropsychology*, 28(4), 530–540. doi:10.1037/neu0000058
57. Walf A.A., y Frye C.A., (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Protocol of Nature*, 2(2), 322-328. doi:10.1038/nprot.2007.44
58. Watson, T., y Smart, J. (1978). Social behaviour of rats following pre- and early postnatal undernutrition. *Physiology y Behavior*, 20(6), 749–753. doi:10.1016/0031-9384(78)90301-3.
59. Widdowson E. M., y McCance, R. A. (1960). Some Effects of Accelerating Growth. I. General Somatic Development. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 152(947), 188–206. doi:10.1098/rspb.1960.0032
60. Wilson, R.S., Bennett, D.A., Bienias, J.L., Aggarwal, N.T., Mendes de Leon, C.F., Morris, M.C., Schneider, J.A., Evans, D.A., 2002. Cognitive activity and incident AD in a population based sample of older persons. *Neurology* 59, 910–1914.
61. Zhang, L., Xu, D., Zhang, B., Liu, Y., Chu, F., Guo, Y., ... Wang, H. (2013). Prenatal Food Restriction Induces a Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis-associated Neuroendocrine Metabolic Programmed Alteration in Adult Offspring Rats. *Archives of Medical Research*, 44(5), 335–345. doi:10.1016/j.arcmed.2013.07.006

12 Glosario

- *ad libitum*. - Expresión en latín que significa libremente o a voluntad. Empleado para describir libre acceso a los alimentos.
- Alzheimer, Enfermedad. - Enfermedad progresiva que afecta a la memoria y a otras funciones mentales.
- Autismo. -Trastorno psicológico que se caracteriza por la intensa concentración de una persona en su propio mundo y la progresiva pérdida de contacto con la realidad del exterior.

- Cognitiva, Deficiencia/Capacidad.- Consiste en procesos tales como el aprendizaje, el razonamiento, la atención, la memoria, la resolución de problemas, la toma de decisiones; con la finalidad de interactuar con el entorno.
- Celular, Diferenciación.-Mecanismo mediante el cual una célula no especializada sufre modificaciones citológicas, dando lugar a los numerosos tipos celulares.
- Celular, División.- Mecanismo celular en la que una célula inicial se divide para formar células hijas
- Celular, Migración.- A partir de la fecundación, las células comienzan a multiplicarse para constituir lo que más adelante será un ser vivo. No pueden solamente reproducirse y quedarse en el sitio donde nacieron, así que migran hacia un lugar específico para realizar su función, sea para formar un órgano, desarrollar algún trabajo en el organismo o moldearlo para adquirir su forma
- Dislipidemia.- Consiste en la presencia de altos niveles de lípidos (colesterol, triglicéridos o ambos) que son transportados por las lipoproteínas en la sangre
- Estro.- El ciclo estral o estro; es el conjunto de acontecimientos fisiológicos que se producen en el ovario, a intervalos de tiempo no cíclicos, como consecuencia de las variaciones en los niveles hormonales y que regula la receptividad femenina depende de las características como la temperatura, condiciones alimenticias o la presencia de olores de machos etc. Además, no se produce el desprendimiento del endometrio sino que este es reabsorbido.
- Estrógenos.- Son hormonas sexuales esteroideas (derivadas del colesterol) principalmente producidas por los ovarios, por la placenta durante el embarazo y en menores cantidades, por las glándulas adrenales.
- Epilepsia.-Trastorno en el que se interrumpe la actividad de las células nerviosas en el cerebro, lo que provoca convulsiones.
- FSH, (Hormona folículo estimulante).- Es una hormona del tipo gonadotropina, que se encuentra en los seres humanos y otras hembras primates. Es sintetizada y secretada por células gonadotropas de la parte anterior de la glándula pituitaria. En la mujer produce la maduración de los ovulos y en los hombres la producción de espermatozoides.

- GnRH (Hormona liberadora de gonadotropinas).- Hormona liberada por neuronas del hipotálamo en el sistema de vasos sanguíneos porta hipofisario hacia la hipófisis.
- Gestación.-Estado de la mujer o de la hembra de mamífero que lleva en el útero un embrión o un feto producto de la fecundación del óvulo por el espermatozoide.
- Hiperglucemia.- Cantidad excesiva de glucosa en la sangre.
- Hipocampo.- Tanto en humanos como en otros primates, el hipocampo se localiza en el interior de la parte medial o interna del lóbulo temporal, bajo la superficie cortical. Tiene un papel importante en la formación de nuevos recuerdos de los acontecimientos experimentados.
- Hipófisis, Glándula.- Glándula de secreción interna del organismo que está en la base del cráneo y se encarga de controlar la actividad de otras glándulas y de regular determinadas funciones del cuerpo.
- Hipoxia.-Es la ausencia de oxígeno suficiente en los tejidos como para mantener las funciones corporales.
- Huntington`s, Enfermedad.- Padecimiento neurológico y hereditario. Produce alteración psiquiátrica y motora; de progresión muy lenta. El rasgo externo más asociado a la enfermedad es el movimiento exagerado de las extremidades y la aparición de muecas repentinas.
- Insulina, Hormona.- Producida por el páncreas, que se encarga de regular la cantidad de glucosa de la sangre.
- Isquemia.- Disminución de la circulación de sangre a través de las arterias de una determinada zona.
- Laberinto acuático de Morris.- Prueba para evaluar la memoria espacial y el aprendizaje en roedores de laboratorio.
- Laberinto elevado.- Prueba para evaluar los niveles de ansiedad en roedores de laboratorio.
- Lactación.- Es una forma de alimentación que presentan los mamíferos, comienza en el nacimiento y promueve la síntesis de leche producida en el seno materno.
- LH, Hormona Lutenizante.- Hormona que regula la secreción de testosterona en el macho, actuando sobre las células de Leydig en los testículos; y en la mujer,

controla la maduración de los folículos, la ovulación, la iniciación del cuerpo lúteo y la secreción de progesterona.

- Menarquía.- Es el día en el cual se produce el primer episodio de sangrado vaginal de origen menstrual, o primera hemorragia menstrual de la mujer.
- Mielinización, Neuronal.- Consiste en recubrir los axones (partes de las neuronas en forma de cilindro alargado) con una sustancia llamada mielina o vaina de mielina, que se encarga de brindar protección específicamente a estas partes de la neurona.
- Neurona.- Componente principal del sistema nervioso, cuya función principal es recibir, procesar y transmitir información a través de señales químicas y eléctricas.
- Neurotróficos, Factores.- Son péptidos o proteínas, que apoyan el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación de las neuronas en desarrollo y también ya en edad madura.
- Neuropatologías.- Enfermedades propias del sistema nervioso, especialmente a nivel tisular. Es una especialidad de la anatomía patológica muy ligada a la neurociencia y a la histología.
- Nodriz.- Hembra encargada de amamantar a un lactante ajeno.
- Parkinson, Enfermedad.- Enfermedad progresiva del sistema nervioso que afecta el movimiento. Los síntomas comienzan gradualmente. A veces, comienza con un temblor apenas perceptible en una sola mano. Los temblores son habituales, aunque la enfermedad también suele causar rigidez o disminución del movimiento.
- Progesterona.- Hormonas sexuales que se desarrollan en la pubertad y en la adolescencia en el sexo femenino, actúa principalmente durante la segunda parte del ciclo menstrual, parando los cambios endometriales que inducen los estrógenos y estimulando los cambios madurativos, preparando así al endometrio para la implantación del embrión.
- Sinapsis, Neuronal.- es una aproximación (funcional) intercelular especializada entre neuronas
- Sinaptogénesis.- Es el incremento en el número de sinapsis entre neuronas.
- Testosterona.- Principal hormona sexual en los machos. Ayuda en el desarrollo de los testículos y en la expresión de los caracteres sexuales secundarios.

- Wistar, Ratas.- Cepa de roedores éticamente diseñados para fines investigación científica