

# La Estimulación Táctil/Kinestésica Revierte los Efectos del Estrés Prenatal en la Región CA3 del Hipocampo en Ratas Hembras: Estudio Estereológico

Tactile/Kinesthetic Stimulation Reverses the Effects of Prenatal Stress in the CA3 Region of the Hippocampus in Female Rats: A Stereological Study

Walter Sepúlveda Loyola<sup>1</sup>; Daniela Martínez Osorio<sup>1</sup>; German Rojas Cabezas<sup>2</sup>; Alejandro Pacheco Valles<sup>1</sup> & Héctor González Caro<sup>1</sup>

---

SEPÚLVEDA, L. W.; MARTÍNEZ, O. D.; ROJAS, C. G.; PACHECO, V. A. & GONZÁLEZ, C. H. La estimulación táctil/kinestésica revierte los efectos del estrés prenatal en la región CA3 del hipocampo en ratas hembras: Estudio estereológico. *Int. J. Morphol.*, 36(3):1043-1048, 2018.

**RESUMEN:** Esta investigación fue realizada para saber si la estimulación táctil/kinestésica postnatal es efectiva en revertir el estrés prenatal, en la citoarquitectura de CA3 del hipocampo, en crías hembras. 12 crías de ratas hembras de la cepa Sprague-Dawley, fueron distribuidas en Grupo Control (GC), Grupo con Estrés Prenatal por restricción (EP) y Grupo Estrés prenatal con Estimulación Táctil/Kinestésica postnatal (EP-ETK). El estrés prenatal en crías hembras aumentó la densidad neuronal en las áreas CA3b y CA3c ( $p < 0,001$ ). Cuando se compararon las crías con estrés prenatal con las que recibieron estimulación táctil/kinestésica temprana, disminuyeron las densidades neuronales en las áreas CA3b y CA3c, ( $p < 0,001$ ). La estimulación táctil/kinestésica postnatal logró revertir los efectos del estrés prenatal, al reducir la densidad neuronal en las áreas CA3b y CA3c del hipocampo.

**PALABRAS CLAVE:** Hipocampo; Estimulación táctil; Estrés prenatal; Estereología.

---

## INTRODUCCIÓN

El estrés prenatal es motivo de investigación dirigida a comprender su estrecha relación con conductas ansiogénicas y disfunciones cognitivas observadas en la descendencia, que en hembras se revertirían hacia la adultez (Zuena *et al.*, 2008). Estudios de estrés prenatal por restricción del movimiento de las hembras gestantes, han permitido observar en las crías consistentes incrementos de la hormona corticosterona en respuesta a estrés (Maccari *et al.*, 2003) y atrofia en neuronas del hipocampo (Jia *et al.*, 2010; Bock *et al.*, 2011), ambos factores vinculados con hiperactividad del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal, HPA (Maccari *et al.*). La intensidad del agente estresante resulta ser fundamental en establecer las alteraciones morfológicas y funcionales identificadas en el hipocampo. De esta manera, la exposición a estrés prenatal breve y suave diario, tienen efectos beneficiosos sobre la neurogénesis y dendrogénesis, mediados por receptores mineralocorticoides; mientras que el estrés gestacional extendido y severo, tiene efectos deletéreos completamente opuestos mediados por

receptores glucocorticoides (Fujioka *et al.*, 2006). El área CA3 del hipocampo es particularmente sensible al estrés prenatal, experimentando sus neuronas menor crecimiento de dendritas apicales y basilares durante la prepubertad (Jia *et al.*; Bock *et al.*), efectos que serían revertidos en hembras luego de aplicar manipulación o handling postnatal (Bock *et al.*).

El entorno perinatal se caracteriza por la presencia de estímulos maternos y sensoriales, que son determinantes para la sobrevivencia (Ronca *et al.*, 1993) y desarrollo cognitivo de la descendencia (Liu *et al.*, 2000; Hellstrom *et al.*, 2012). De esta manera, los lamidos/acicalamiento proporcionados por madres cuidadoras durante la primera semana de vida, han reportado aumentar la expresión de marcadores de sinaptogénesis, sinaptofisina y N-CAM, en la adultez (Liu *et al.*). De manera similar, la estimulación táctil aplicada durante el periodo lactacional induce crecimiento de dendritas y de espinas dendríticas en áreas límbicas de la

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Kinesiología, Universidad Católica del Maule, Chile.

<sup>2</sup>Universidad Tecnológica de Chile, INACAP, Chile.

corteza prefrontal (Richards *et al.*, 2012). En consecuencia, es posible hipotetizar que el estrés prenatal induce mecanismos que produce de atrofia celular, incrementando la densidad neuronal de la placa hipocampal; y, la estimulación táctil/kinestésica por su parte tendría efectos beneficiosos sobre el crecimiento y maduración de la placa hipocampal, que reducirían la densidad neuronal. La densidad neuronal es un marcador estereológico utilizado para identificar efectos de intervenciones postnatales sobre la corteza cerebral (Hosseini-Sharifabad & Sabahi, 2014; González *et al.*, 2014). Al respecto, la exposición a desnutrición calórico-proteica, aumenta la densidad neuronal en láminas supragranular e infragranular de la corteza parietal en roedores, que el ambiente enriquecido logra revertir (González *et al.*). Estudios con modelos de ratas autistas inducidas por ácido valproico (Edalatmanesh *et al.*, 2013) y de esquizofrenia (Hosseini-Sharifabad & Sabahi) reportan aumentos de densidad neuronal en el hipocampo, posiblemente vinculados con la exposición temprana a estrés crónico en las crías. El propósito de la presente investigación es estudiar los efectos de la estimulación táctil/kinestésica temprana en crías hembras expuestas a estrés prenatal sobre la densidad neuronal en el área CA3 del hipocampo.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se utilizaron 12 crías hembras de la cepa Sprague-Dawley obtenidas de 3 hembras primíparas cruzadas en laboratorios de la Universidad Católica del Maule. El día gestacional 0, fue identificado por la presencia de tapón mucoso vaginal. Las hembras grávidas fueron asignadas a diferentes grupos experimentales. El grupo control, GC (n=4), la hembras preñadas no recibieron intervención experimental durante los periodos gestacional y lactacional. El grupo estrés prenatal, EP (n=4), recibió estrés por restricción de movimiento de la madre, de acuerdo al protocolo de Ward & Weisz (1980). Las hembras preñadas, entre los días 14 a 20 de gestación, fueron introducidas gentilmente en un tubo estrecho de polietileno transparente de 7 cm de diámetro por 19 cm de largo y se expuso a luz brillante de 715 Watts. Este protocolo se aplicó en el ciclo nocturno del animal, cada sesión estuvo compuesta de 45 minutos y fue repetido 3 veces al día. El Grupo EP-TK (n=4), las crías fueron expuestas a estrés prenatal descrito y además recibieron estimulación táctil/kinestésica en el periodo lactacional, entre los días 3 al 12 postnatal, adaptado del protocolo de Pauk *et al.* (1986). La sesión de estimulación estuvo compuesta de 15 minutos: 5 minutos de estimulación táctil aplicados con un pincel suave húmedo sobre el dorso, en dirección céfalo-caudal; 5 minutos de estimulación kinestésica se realizó en posición supina, con los dedos el investigador aplicó flexo-

extensiones sobre los cuatro miembros; y finalmente se repitió 5 minutos de estimulación táctil. Este protocolo se realizó 3 veces al día. Las camadas fueron mantenidas en condiciones controladas de temperatura ( $22 \pm 3$  °C), ciclo día: noche (12:12 horas) y alimentación ad libitum, hasta el día postnatal 21. Los experimentos con animales se realizaron de acuerdo a las normas de bioética de la Universidad Católica del Maule y a las normas bioéticas de adecuado manejo de animales de experimentación, de "The guide for the care and use of laboratory animals" (National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Institute for Laboratory Animal Research, Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2011).

El sacrificio de animales se realizó el día postnatal 22. Se procedió a anestesiarse por vía intraperitoneal con una dosis de pentobarbital sódico (40 mg/kg de peso corporal). Luego se realizó perfusión por vía intraventricular, inicialmente con suero fisiológico y luego con líquido de fijación Bouin (constituido por ácido pícrico 750 ml, 250 ml de formaldehído al 40 % y ácido acético glacial 50 ml). Los cerebros extraídos fueron depositados en un recipiente hermético con líquido de fijación Bouin. Después de 48 horas de fijación, se procedió a extraer el ácido pícrico. A continuación los cerebros se incluyeron en parafina. Los tejidos fueron cortados con micrótopo en cortes coronales de 12 micrones de grosor. Posteriormente, los cortes se montaron en un portaobjeto debidamente rotulado. Finalmente, los cerebros fueron deshidratados y teñidos mediante la técnica de Nissl, con cresil violeta al 0,5 %. Las muestras se sellaron con un cubreobjeto embebido en solución Consul Mount (Thermo Scientific).

La zona de medición cerebral se estableció en la emergencia de los pies del hipocampo (Cuernos de Amon), en cortes coronales entre -2,30 mm y -3,8mm del Bregma, de acuerdo con el Atlas Cerebral de Paxinos. El área CA3 del hipocampo se dividió con una línea que se proyectó entre ambos extremos del giro dentado (Brunson *et al.*, 2001), permitiendo delimitar las zonas CA3b y CA3c. La medición de densidad neuronal (neuronas/mm<sup>3</sup> de hipocampo) se realizó mediante el método del Disector Óptico (Sterio, 1984; West & Gundersen, 1990). Para esto se utilizó un microscopio óptico Leica DM 1000, utilizando el objetivo 100x, bajo inmersión. Se analizaron mediciones cada 3 cortes de tejido, obteniendo 6 cortes por rata. Los criterios para el reconocimiento de neuronas se basaron en estudios previos (West & Gundersen; González *et al.*). Bajo las condiciones señaladas de inmersión, se desplazó el plano focal 6  $\mu$ m a través de gran parte del grosor de sección del tejido. La densidad neuronal fue estimada usando la ecuación,  $N_v = Q^- / h \times a(\text{fra})$ , donde  $Q^-$  es el promedio total de neurona contadas, h es la altura del disector óptico (6  $\mu$ m) y a(fra) corresponde al área del disector (2500  $\mu$ m<sup>2</sup>).

Los datos obtenidos de densidad neuronal se representaron por el promedio y la desviación estándar. En una segunda etapa se aplicó Análisis de Varianza (ANOVA) y realizó análisis de comparación múltiple de Tukey, para estudiar el efecto del tratamiento. El análisis descrito se apoyó en el programa estadístico SPSS versión 18.0. Se consideró significativo  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la densidad neuronal de las áreas CA3b y CA3c del hipocampo se resumen en las Figuras 1 y 2, para los grupos control (C), grupo estrés prenatal (EP) y grupo estrés prenatal con estimulación táctil-kinestésica (EP-ETK). En todos los casos se analizaron 4 ratas por grupo.

El área CA3b del hipocampo (Fig. 1) se observa que el grupo expuesto a estrés prenatal presentó un aumento significativo de la densidad neuronal en el día postnatal 21 (GC vs EP; a,  $p < 0,001$ ). La estimulación táctil/kinestésica, en tanto, redujo significativamente la densidad neuronal, respecto del grupo con estrés prenatal (EP vs EP-ETK; c,  $p < 0,001$ ). Finalmente, se observaron diferencias significativas entre el grupo Control y Estrés prenatal que recibió estimulación táctil/kinestésica (GC vs EP-ETK; b,  $p < 0,001$ ). La Figura 1B, muestra una micrografía representativa del sistema de conteo celular, donde se puede observar una alta densidad neuronal en el grupo EP, que se reduce notablemente en el grupo EP-ETK.

El área CA3c del hipocampo (Fig. 2A) experimentó por efecto del estrés prenatal, aumento significativo de la densidad neuronal en el día postnatal 21 (GC vs EP; a,  $p < 0,001$ ).

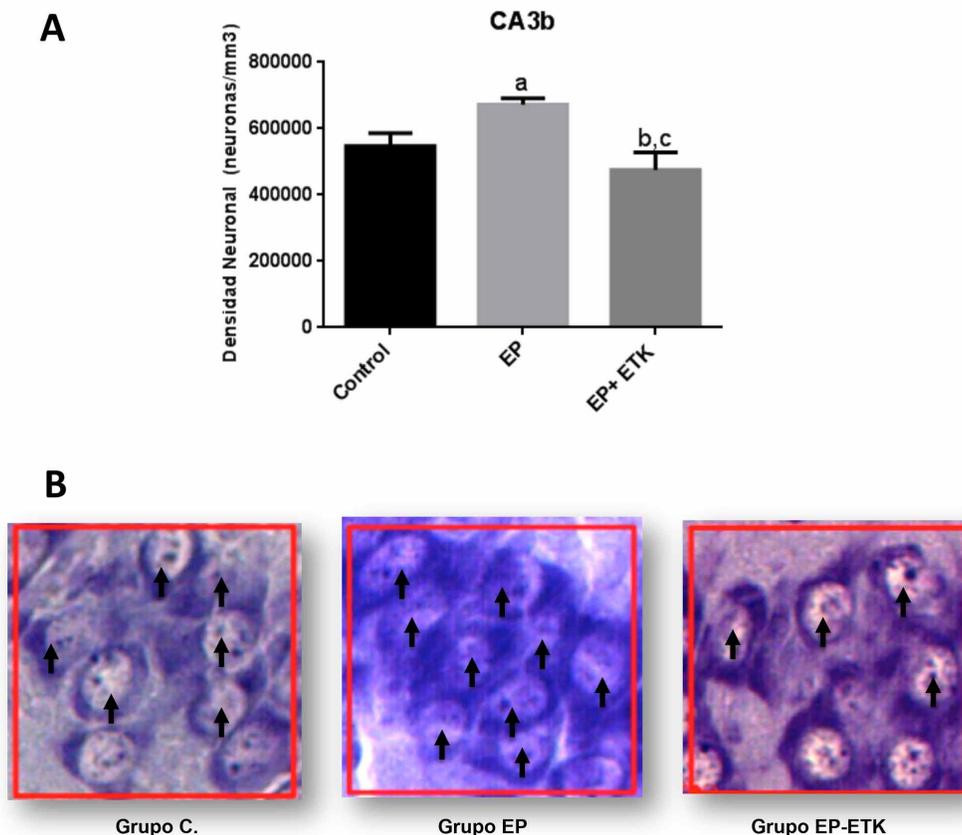


Fig. 1. Densidad Neuronal en el área CA3b del Hipocampo. (A) Gráfico que representa la densidad neuronal (promedio neuronas/mm<sup>3</sup>) de los grupos experimentales Grupo Control, Grupo EP (Grupo Estrés Prenatal) y Grupo EP-ETK (Grupo Estrés Prenatal y Estimulación Táctil-Kinestésica postnatal). Se observaron diferencias significativas entre el Grupo C vs EP (a,  $p < 0,001$ ); entre los grupos C vs EP-ETK (b,  $p < 0,001$ ) y; entre los grupos EP vs ETK., (c,  $p < 0,001$ ) (B) Microfotografías representativas del área CA3b del Hipocampo de los grupos C, EP y EP-ETK. La cuadrícula representa un área de 2500  $\mu\text{m}^2$ . Las neuronas contabilizadas se indican con flechas negras.

La estimulación táctil/kinestésica postnatal por su parte, indujo reducción significativa de la densidad neuronal al compararla con estrés prenatal (EP vs EP-ETK; c,  $p < 0,001$ ). Por último, se observaron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo estrés prenatal que recibió

estimulación táctil/kinestésica (C vs EP-ETK; b,  $p < 0,05$ ). La Figura 2B, muestra una micrografía representativa del sistema de conteo celular, donde se aprecia una alta densidad neuronal en el grupo EP, que se reduce notablemente en el grupo EP-ETK.

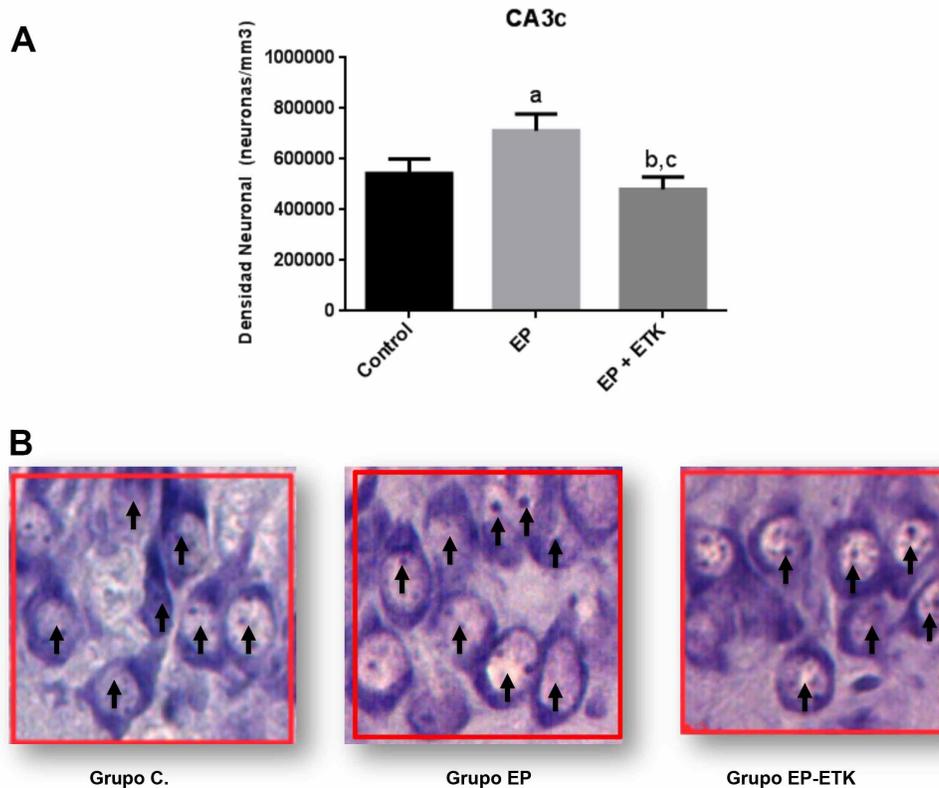


Fig. 2. Densidad Neuronal en el área CA3c del Hipocampo. (A) Gráfico que representa la densidad neuronal (promedio neuronas/mm<sup>3</sup>) de los grupos experimentales Grupo C (Grupo Control), Grupo EP (Grupo Estrés Prenatal) y Grupo EP-ETK (Grupo Estrés Prenatal y Estimulación Táctil-Kinestésica postnatal). Se observan diferencias significativas entre el Grupo C vs EP (a,  $p < 0,001$ ); entre los grupos C vs EP-ETK (b,  $p < 0,05$ ) y; entre los grupos EP vs ETK., (c,  $p < 0,001$ ) (B) Microfotografías representativas del área CA3c del Hipocampo de los grupos C, EP y EP-ETK. La cuadrícula representa un área de 2500  $\mu\text{m}^2$ . Las neuronas contabilizadas se indican con flechas negras.

## DISCUSIÓN

La presente investigación proporciona importante evidencia sobre los efectos deletéreos del estrés prenatal sobre la citoarquitectura de la placa hipocampal, y como la estimulación táctil/kinestésica postnatal revierte estos cambios morfológicos en crías hembras.

La exposición a estrés prenatal crónico de 2,25 horas diarias entre los días gestacionales E14-E20 del presente estudio, indujo un aumento de la densidad neuronal en áreas CA3b,c del hipocampo, el día postnatal 22 de crías

hembras. Estudios similares de estrés prenatal crónico, han identificado reducción en el crecimiento dendrítico y de espinas dendríticas de células piramidales (Jia *et al.*; Bock *et al.*). Estos cambios parecen estar fuertemente inducidos por desregulación neuroendocrina de la descendencia. En primer lugar, el incremento de corticosterona inducido por estrés prenatal reduce la expresión de receptores mineralocorticoides en células granulares, que tienen directa participación con el menor crecimiento de dendritas y de espinas dendríticas (Tamura *et al.*, 2011); y, en segundo lugar, se

identifican incrementos de glutamato en el hipocampo que tienen un efecto dual sobre CA3, por una parte es excitotóxico debido a que incrementa el influjo de  $Ca^{+2}$  y reduce el crecimiento del árbol dendrítico, y por otra parte, genera una respuesta adaptativa al reducir la expresión de la subunidad NR1 del receptor NMDA, que ocasiona disfunción en tareas de aprendizaje y memoria del hipocampo (Jia *et al.*). Estas alteraciones moleculares tienen impacto negativo sobre las conexiones del circuito trisináptico hipocampal, generando atrofia piramidal y déficit cognitivo en la descendencia. Además, los efectos del estrés prenatal persisten hasta la adultez, observado reducción en el volumen celular y laminar de CA3 (Hosseini-Sharifabad & Sabahi), que permitirían explicar el aumento de densidad neuronal observado en esta investigación.

Por su parte, la estimulación táctil/kinestésica (45 min diarios entre los días 3 a 12 postnatal) en crías hembras con estrés prenatal, redujo la densidad neuronal en CA3b,c. Los mecanismos involucrados de la estimulación táctil/kinestésica, que impactan positivamente el desarrollo de neuronal del hipocampo, no son del todo conocidos. Podemos considerar dos mecanismos principales, aquellos que aumentan la complejidad del árbol dendrítico y los que actúan sobre la regulación del eje HPA, en las crías. La estimulación táctil, aplicada 10 min diarios entre los días P8-P14 de edad en crías de rata, fueron suficientes para reducir las conductas de ansiedad y mejorar en las pruebas cognitivas, las que fueron precedidas por reducción de corticosterona plasmática, aumento en la expresión de receptores glucocorticoides y aumento de BDNF en el hipocampo (Antoniazzi *et al.*, 2017). La expresión de BDNF y BDNF mRNA en CA3 alcanza su máxima expresión en el día 14 postnatal en la rata (Das *et al.*, 2001), participando en el crecimiento del árbol dendrítico y en la formación de espinas dendríticas en el hipocampo, dependientes de actividad neuronal (Kellner *et al.*, 2014). Este periodo ontogenético coincide con la implementación del protocolo de estimulación táctil/kinestésica, favoreciendo los resultados observados en el presente estudio. Así también, la estimulación táctil de 15 min durante el periodo de lactancia (P3-P21) provoca cambios morfológicos en cortezas límbicas en la rata, aumentando el crecimiento dendrítico en áreas Cg3 y AID de la corteza frontal observadas a los dos meses de edad (Richards *et al.*). Estas intervenciones tempranas, si bien producen cambios relevantes en el desarrollo dendrítico, se analizan en etapas adultas, fuera del periodo crítico de lactancia, en que los cambios plásticos sobre la placa hipocampal son más evidentes.

La estimulación táctil postnatal induce cambios importantes en la regulación del eje HPA, reduciendo los niveles plasmáticos de la hormona corticosterona y aumentando

la expresión del receptor glucocorticoide en el hipocampo (Jutapakdeegul *et al.*, 2003), al compararlos con sujetos sin estimulación. Así también, la estimulación táctil breve en sujetos con estrés prenatal, aumenta la neurogénesis adulta en el giro dentado (Guerrero Aguilera *et al.*, 2016). Estos antecedentes sugieren que la estimulación táctil ocasiona importantes beneficios en la regulación de eje HPA de estrés de las crías, en un periodo crítico de su desarrollo. En este periodo de lactancia se genera un fuerte vínculo maternal-descendencia, a través del tacto. Al respecto, la estimulación táctil/kinestésica tendría similares efectos a los lamidos/acicalamiento de madres cuidadoras, aumentando en ambos casos la expresión de glucorreceptores en el hipocampo mediado por serotonina a través de NGFI-A (Hellstrom *et al.*), que permitiría tener una adecuada regulación del eje HPA. Por su parte, las crías que reciben alto lamidos/acicalamiento experimentaron aumento en el crecimiento dendrítico y de espinas dendríticas en el área CA1 del hipocampo en etapas adultas, al compararlas con la contraparte bajo perfil de cuidado maternal (Champagne *et al.*, 2008).

La recuperación experimentada en CA3, producida por estimulación táctil/kinestésica postnatal en crías con estrés prenatal, son concordantes con estudios de estimulación táctil sobre la neurogénesis adulta en el giro dentado (Guerrero Aguilera *et al.*) y muestran un carácter dimórfico al compararla con machos (datos no publicados), que requieren mayor investigación para esclarecer los mecanismos que explican estos cambios estructurales.

---

**SEPÚLVEDA, L. W.; MARTÍNEZ, O. D.; ROJAS, C. G.; PACHECO, V. A. & GONZÁLEZ, C. H.** Tactile/kinesthetic stimulation reverses the effects of prenatal stress in the CA3 region of the hippocampus in female rats: A stereological study. *Int. J. Morphol.*, 36(3):1043-1048, 2018.

**SUMMARY:** This investigation was undertaken in order to know whether the postnatal tactile/kinesthetic stimulation is effective in reversing the Prenatal Stress, in the cytoarchitecture of the CA3 region of the hippocampus, in female pups. 12 pups of female rats from the Sprague-Dawley strain were distributed to Control Group (GC), the Prenatal Maternal Stress by restriction group (EP) and Prenatal Maternal Stress with postnatal tactile/kinesthetic stimulation Group (EP-ETK). The Prenatal Maternal Stress in female pups increased neuronal density in CA3b and CA3c areas ( $p < 0.001$ ). When compared to Prenatal Maternal Stress, pups prenatal stress who received early tactile/kinesthetic stimulation showed a decrease in neuronal density in CA3b and CA3c areas ( $p < 0,001$ ). Postnatal tactile/kinesthetic stimulation was shown to successfully reverse the Prenatal Maternal Stress effects by decreasing neuronal density in CA3b and CA3c hippocampal areas.

**KEY WORDS:** Hippocampus; Early stimulation. Prenatal Stress; Stereology.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antoniazzi, C. T.; Metz, V. G.; Roversi, K.; Freitas, D. L.; Vey, L. T.; Dias, V. T.; Segat, H. J.; Duarte, M. M. & Burger, M. E. Tactile stimulation during different developmental periods modifies hippocampal BDNF and GR, affecting memory and behavior in adult rats. *Hippocampus*, 27(2):210-20, 2017.
- Bock, J.; Murmu, M. S.; Biala, Y.; Weinstock, M. & Braun, K. Prenatal stress and neonatal handling induce sex-specific changes in dendritic complexity and dendritic spine density in hippocampal subregions of prepubertal rats. *Neuroscience*, 193:34-43, 2011.
- Brunson, K. L.; Eghbal-Ahmadi, M.; Bender, R.; Chen, Y. & Baram, T. Z. Long-term, progressive hippocampal cell loss and dysfunction induced by early-life administration of corticotropin-releasing hormone reproduce the effects of early-life stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 98(15):8856-61, 2001.
- Champagne, D. L.; Bagot, R. C.; van Hasselt, F.; Ramakers, G.; Meaney, M. J.; de Kloet, E. R.; Joëls, M. & Krugers, H. Maternal care and hippocampal plasticity: evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. *J. Neurosci.*, 28(23):6037-45, 2008.
- Das, K. P.; Chao, S. L.; White, L. D.; Haines, W. T.; Harry, G. J.; Tilton, H. A. & Barone, S. Jr. Differential patterns of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNA and protein levels in developing regions of rat brain. *Neuroscience*, 103(3):739-61, 2001.
- Edalatmanesh, M. A.; Nikfarjam, H.; Vafae, F. & Moghadas, M. Increased hippocampal cell density and enhanced spatial memory in the valproic acid rat model of autism. *Brain Res.*, 1526:15-25, 2013.
- Fujioka, A.; Fujioka, T.; Ishida, Y.; Maekawa, T. & Nakamura, S. Differential effects of prenatal stress on the morphological maturation of hippocampal neurons. *Neuroscience*, 141(2):907-15, 2006.
- González, H.; Adaro, L.; Henrández, A. & Fernández, V. Effects of preweaning polysensory enrichment upon development of the parietal cortical plate of undernourished rats: A stereological study. *Int. J. Morphol.*, 32(4):1222-7, 2014.
- Guerrero Aguilera, M. A.; Rubio Osornio, M. C.; Portillo Martínez, W. & Retana-Márquez, S. Tactile stimulation effects on hippocampal neurogenesis and spatial learning and memory in prenatally stressed rats. *Brain Res. Bull.*, 124:1-11, 2016.
- Hellstrom, I. C.; Dhir, S. K.; Diorio, J. C. & Meaney, M. J. Maternal licking regulates hippocampal glucocorticoid receptor transcription through a thyroid hormone-serotonin-NGFI-A signalling cascade. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 367(1601):2495-510, 2012.
- Hosseini-Sharifabad, M. & Sabahi, A. Stereological analysis of cornu ammonis in prenatally stressed rats: a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, 17(3):189-95, 2014.
- Jia, N.; Yang, K.; Sun, Q.; Cai, Q.; Li, H.; Cheng, D.; Fan, X. & Zhu, Z. Prenatal stress causes dendritic atrophy of pyramidal neurons in hippocampal CA3 region by glutamate in offspring rats. *Dev. Neurobiol.*, 70(2):114-25, 2010.
- Jutapakdeegul, N.; Casalotti, S. O.; Govitrapong, P. & Kotchabhakdi, N. Postnatal touch stimulation acutely alters corticosterone levels and glucocorticoid receptor gene expression in the neonatal rat. *Dev. Neurosci.*, 25(1):26-33, 2003.
- Kellner, Y.; Gödecke, N.; Dierkes, T.; Thieme, N.; Zagrebelsky, M. & Korte, M. The BDNF effects on dendritic spines of mature hippocampal neurons depend on neuronal activity. *Front. Synaptic Neurosci.*, 6:5, 2014.
- Liu, D.; Diorio, J.; Day, J.; Francis, D. D. & Meaney, M. J. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat. Neurosci.*, 3(8):799-806, 2000.
- Maccari, S.; Darnaudery, M.; Morley-Fletcher, S.; Zuena, A. R.; Cinque, C. & Van Reeth, O. Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 27(1-2):119-27, 2003.
- National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Institute for Laboratory Animal Research, Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8<sup>o</sup> ed. Washington D. C., The National Academies Press, 2011.
- Pauk, J.; Kuhn, C. M.; Field, T. M. & Schanberg, S. M. Positive effects of tactile versus kinesthetic or vestibular stimulation on neuroendocrine and ODC activity in maternally-deprived rat pups. *Life Sci.*, 39(22):2081-7, 1986.
- Richards, S.; Mychasiuk, R.; Kolb, B. & Gibb, R. Tactile stimulation during development alters behaviour and neuroanatomical organization of normal rats. *Behav. Brain Res.*, 231(1):86-91, 2012.
- Ronca, A. E.; Lamkin, C. A. & Alberts, J. R. Maternal contributions to sensory experience in the fetal and newborn rat (*Rattus norvegicus*). *J. Comp. Psychol.*, 107(1):61-74, 1993.
- Sterio, D. C. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. *J. Microsc.*, 134(Pt. 2):127-36, 1984.
- Tamura, M.; Sajo, M.; Kakita, A.; Matsuki, N. & Koyama, R. Prenatal stress inhibits neuronal maturation through downregulation of mineralocorticoid receptors. *J. Neurosci.*, 31(32):11505-14, 2011.
- Ward, I. L. & Weisz, J. Maternal stress alters plasma testosterone in fetal males. *Science*, 207(4428):328-9, 1980.
- West, M. J. & Gundersen, H. J. Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. *J. Comp. Neurol.*, 296(1):1-22, 1990.
- Zuena, A. R.; Mairesse, J.; Casolini, P.; Cinque, C.; Alemà, G. S.; Morley-Fletcher, S.; Chiodi, V.; Spagnoli, L. G.; Gradini, R.; Catalani, A.; Nicoletti, F. & Maccari, S. Prenatal restraint stress generates two distinct behavioral and neurochemical profiles in male and female rats. *PLoS One*, 3(5):e2170, 2008.

Dirección para correspondencia  
MSc Héctor González Caro  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Departamento de Kinesiología  
Universidad Católica del Maule  
San Miguel 3605  
Talca  
CHILE

Email: hgonzale@ucm.cl

Recibido : 16-11-2017  
Aceptado: 24-04-2018