

XIII Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXVIII Jornadas de Investigación. XVII Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. III Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. III Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2021.

# Neuroprotección en asfixia perinatal a través de enriquecimiento ambiental.

Kobiec, Tamara.

Cita:

Kobiec, Tamara (2021). *Neuroprotección en asfixia perinatal a través de enriquecimiento ambiental. XIII Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXVIII Jornadas de Investigación. XVII Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. III Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. III Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.*

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-012/358>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/even/01x>

*Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.*

# NEUROPROTECCIÓN EN ASFIXIA PERINATAL A TRAVÉS DE ENRIQUECIMIENTO AMBIENTAL

Kobiec, Tamara

CONICET - Pontificia Universidad Católica Argentina. Buenos Aires, Argentina.

## RESUMEN

La asfixia perinatal es una complicación obstétrica frecuente que consiste en una interrupción temporal en el suministro de oxígeno alrededor del nacimiento. Numerosas investigaciones evidencian que la asfixia perinatal constituye un factor de riesgo para diversos trastornos del neurodesarrollo y neurodegenerativos, entre otros. Hasta el momento, no se ha encontrado una estrategia terapéutica eficaz para revertir los efectos deletéreos producidos por la asfixia perinatal, y la única utilizada en la clínica es la hipotermia terapéutica. El enriquecimiento ambiental es un paradigma de alojamiento ambiental, que incluye estimulaciones diversas a través de objetos de diferentes materiales, colores y tamaños, socialización, posibilidad de realizar ejercicio físico y mayor exploración. Se reseña el valor del enriquecimiento ambiental como factor neuroprotector en general y en casos experimentales de asfixia perinatal. Se presenta la posibilidad de utilizar el enriquecimiento ambiental en la clínica, desde una perspectiva traslacional, en casos de asfixia perinatal.

## Palabras clave

Asfixia perinatal - Neuroprotección - Enriquecimiento ambiental - Investigación traslacional

## ABSTRACT

### NEUROPROTECTION IN PERINATAL ASPHYXIA THROUGH ENVIRONMENTAL ENRICHMENT

Perinatal asphyxia is a common obstetric complication consisting of a temporary interruption in oxygen supply around birth. Numerous investigations show that perinatal asphyxia constitutes a risk factor for various neurodevelopmental and neurodegenerative disorders, among others. So far, no effective therapeutic strategy has been found to reverse the deleterious effects produced by perinatal asphyxia, and the only one used clinically is therapeutic hypothermia. Environmental enrichment is a paradigm of environmental accommodation, which includes various stimulations through objects of different materials, colors and sizes, socialization, the possibility of physical exercise and further exploration. The value of environmental enrichment as a neuroprotective factor in general and in experimental cases of perinatal asphyxia is reviewed. The possibility of using environmental enrichment in the clinic is presented, from a translational perspective, in cases of perinatal asphyxia.

## Keywords

Perinatal asphyxia - Neuroprotection - Environmental enrichment - Translational research

## Introducción

La asfixia perinatal (AP) es una complicación obstétrica frecuente que consiste en una interrupción temporal en el suministro de oxígeno que ocurre alrededor del nacimiento (Herrera-Marschitz et al., 2011). La prevalencia es de aproximadamente 1 a 10/1000 niños nacidos vivos (Workineh et al., 2020), con una alta tasa de mortalidad y morbilidad tanto a corto como a largo plazo. En virtud del avance científico, la mortalidad ha ido disminuyendo en las últimas décadas, y por lo tanto son mayores los casos de morbilidad (Holubiec et al., 2017). La AP es un factor de riesgo para numerosos trastornos mentales y neurológicos (Herrera-Marschitz et al., 2014).

El enriquecimiento ambiental (EA) se plantea como una posible estrategia neuroprotectora en casos de AP, que se ha evaluado satisfactoriamente en modelos experimentales, mostrándose efectiva para contrarrestar varios de los efectos adversos de la AP (Jungling et al., 2017). Se realiza a continuación una descripción y revisión de trabajos de los últimos años relativos a la neuroprotección con AE y aplicación en AP experimental, con apertura a una futura aplicación clínica.

## Enriquecimiento ambiental

El enriquecimiento ambiental es un paradigma de alojamiento animal que fue estudiado por primera vez por Donald Hebb (1947), quien se dio cuenta de que los animales utilizados en experimentación que llevaba a su casa para jugar con sus hijos, luego rendían mejor en las pruebas, y así comenzó a estudiar la relación entre ambientes estimulantes y las mejoras en la cognición y el comportamiento en general. Sus investigaciones fueron profundizadas por otros científicos, y años después Rosenzweig y colaboradores (1978) definieron el EA como una combinación compleja de estímulos inanimados y sociales, destacando la importancia de la estimulación a través de objetos y también la posibilidad de hacer ejercicio.

Estos experimentos se realizan en animales, generalmente roedores, alojados en jaulas más grandes de lo habitual y expuestos a estimulación física -correr en una rueda, entrar y salir de un túnel-, cognitiva -exploración del ambiente, manipulación de objetos-, sensorial -estímulos visuales y auditivos- y social

-convivencia e interacción con otros animales-. Estos animales muestran un rendimiento cognitivo mejor que los alojados en jaulas pequeñas, en soledad y sin estímulos (Ball et al., 2018). Asimismo, el EA se ha utilizado en animales en contexto de encierro, como zoológicos, ampliándose a más especies de las habitualmente usadas en experimentación. En estos casos, suelen utilizarse técnicas de alimentación y estimulación a través de objetos para reducir el comportamiento estereotípico e incentivar conductas propias de la especie (Ball et al., 2018). Se ha visto que el EA es provechoso tanto para casos de animales saludables, por ejemplos, en el proceso de neurodesarrollo o en el envejecimiento normal, como en diversas patologías, actuando como agente neuroprotector (Cortese et al., 2018).

### **Neuroprotección con enriquecimiento ambiental**

El EA puede mejorar el desarrollo del sistema nervioso, aumentar el número de oligodendrocitos y la gliogénesis en las regiones corticales, mejorar las sinapsis y aumentar grosor de la corteza y la angiogénesis, entre otros efectos positivos (Jungling et al., 2017). Por esta razón, se presenta como una estrategia no invasiva promisorio, que en los últimos años se ha visto como favorecedora de la recuperación cognitiva y sensorial en modelos experimentales de síndrome de Down (Consorti et al., 2019), estrés temprano por separación materna (Dandi et al., 2018; González-Pardo et al., 2019), trastornos del espectro autista (Yamaguchi et al., 2017), síndrome de Rett (Consorti et al., 2019), enfermedad de Alzheimer (Fischer, 2016), enfermedad de Parkinson (Fischer, 2016; Jungling et al., 2017), enfermedad de Huntington (Fischer, 2016) y asfixia perinatal (Jungling et al., 2017).

Los mecanismos subyacentes a estos efectos protectores incluyen el aumento de los niveles de varios factores neurotróficos y neuroprotectores, por ejemplo, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento nervioso (NGF) y factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF), entre otros (Jungling et al., 2017).

### **Asfixia perinatal**

La AP es un síndrome clínico caracterizado por la suspensión del suministro de oxígeno que ocurre alrededor del nacimiento (Herrera-Marschitz et al., 2011). Esta puede ser causada por diferentes procesos, entre ellos la comprensión del cordón umbilical, alteraciones en el intercambio de gases en la placenta y falla pulmonar del feto, produciendo falta de oxígeno (hipoxia) o de perfusión (isquemia) hacia distintos órganos del cuerpo durante el período perinatal, que, en seres humanos, empieza en la vigésimo octava semana de gestación y termina en el séptimo día post parto (Galeano, 2013).

En los últimos años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), han hecho hincapié en la necesidad de realizar nuevos tratamientos e intervenciones para disminuir la mortalidad y morbilidad

causada por problemas perinatales. Informan (OMS & UNICEF, 2014) que si bien en los últimos decenios, la mortalidad mundial de los menores de cinco años se ha reducido en casi un 50%, la mortalidad neonatal solamente lo hizo en un 37%. Al haberse avanzado en el tratamiento de las enfermedades infantiles, las muertes de recién nacidos representan ahora el 44% de todas las muertes de niños menores de cinco años. La mayoría de las muertes de recién nacidos suceden en países de ingresos bajos y medianos. El 44% de las muertes fetales y el 73% de las muertes de recién nacidos se producen en el período perinatal. En nuestro país, el porcentaje de muertes estimado en esta etapa es de 6 cada 1000, lo que daría un total de unas 4.800 muertes anuales (Grupo Interinstitucional de las Naciones Unidas sobre la Estimación de la Mortalidad en la Niñez, 2019). Más del 80% de la mortalidad neonatal se debe a tres causas: las complicaciones de la prematuridad, las muertes perinatales relacionadas con el parto y las infecciones neonatales. Dentro de las muertes relacionadas con el parto, la causa más frecuente es la AP. La incidencia estimada de AP es de 1 cada 1000 nacimientos a término en países desarrollados y de 7 a 26 cada 1000 nacimientos a término en países en vías de desarrollo. Dentro de este grupo, muchos recién nacidos mueren durante el período neonatal. Entre aquellos que sobreviven, un 20-30% presentan secuelas neurológicas de corto a largo plazo (Workinneh et al., 2020).

Además, la AP es factor de riesgo de bajo peso en los neonatos, y los mayores riesgos de muerte gestacional, neonatal y a lo largo de la lactancia los padecen los bebés de peso inferior al esperable al nacer o en los días subsiguientes: más del 80% de las muertes de neonatos se producen en bebés de bajo peso. Asimismo, el mayor riesgo de discapacidad se da en el primer día de vida, y un 10% de la carga mundial de discapacidad está relacionada con las afecciones neonatales. Muchas discapacidades, tanto físicas como mentales, podrían prevenirse o al menos disminuirse con una atención y tratamientos adecuados durante período perinatal (OMS & UNICEF, 2014). De aquí entonces la particular relevancia de la investigación en tratamientos neuroprotectores eficaces en casos de AP, que es factor de riesgo para numerosos trastornos mentales y neurológicos (Herrera-Marschitz et al., 2014), incluyendo discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista (Modabbernia et al., 2016), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Perna y Cooper, 2012), convulsiones y/o epilepsia (Johns et al., 2021) esquizofrenia (Pugliese et al., 2019) y trastornos neurodegenerativos (Gupta et al., 2018).

### **Asfixia perinatal y enriquecimiento ambiental**

La AP produce alteraciones metabólicas, tales como una reducción en la glucosa y su transporte y un aumento en la proteína precursora amiloide en la corteza parietal y el hipocampo, y estas se han visto atenuadas por el EA. También la proteína 43, asociada al crecimiento, aumentó en los animales con este tipo de

estimulación (Durán-Carabali et al., 2020). Asimismo la AP produce daño en la sustancia blanca, lo cual produce una pérdida de células gliales y daños en la mielinización, lo cual puede llevar a dificultades cognitivas y conductuales. El EA mejoró la sustancia blanca, al promover la maduración de los oligodendrocitos, la mielinización y la recuperación funcional (Forbes et al., 2020).

La AP produce una disminución de la ocludina, GFAP y  $\beta$ -catenina en el hipocampo, y disfunciones en la barrera hematoencefálica, las cuales fueron parcialmente revertidas por el EA (Díaz et al., 2016), que también disminuyó la muerte neuronal y la pérdida de tejido del hipocampo producida por AP (Durán-Carabali et al., 2018; Orso et al., 2021). Igualmente, hay evidencias de que mejoró la expresión de las proteínas presinápticas y la liberación neurotransmisores (Song et al., 2021).

Como correlato conductual de las mejoras recién mencionadas, los animales expuestos a EA obtuvieron mejores puntuaciones en las pruebas cognitivas y del neurodesarrollo, como así también en su desarrollo motor. Se ha destacado especialmente la mejora en procesos relativos a la memoria (Durán-Carabali et al., 2020; Forbes et al., 2020; Orso et al., 2021; Song et al., 2021).

Se han encontrado diferencias relacionadas con el sexo de los animales experimentales. Si bien todos se han visto beneficiados por el alojamiento con EA, algunos efectos parecen ser sexo-dependientes, tales como una mayor preservación de los tejidos en los machos, o menos hiperactividad en las hembras (Durán-Carabali et al., 2019). Es este un aspecto en el que debe profundizarse, como así también en las diferencias en los efectos del EA según el período de tiempo que se realiza y, especialmente, la etapa del desarrollo en la que se lleva a cabo.

### Valor traslacional del enriquecimiento ambiental

La Investigación Traslacional es la investigación aplicada a través de la cual se busca transferir el conocimiento científico disponible de modo que resulte útil para la población general, maximizando sus beneficios. Esta búsqueda de transferir el conocimiento empírico a la realidad, posee diversas fases, entre las cuales se encuentran la experimentación animal y los ensayos clínicos para desarrollar potenciales nuevos tratamientos, evaluando su eficacia y seguridad en primer lugar a través de experimentos controlados en animales (Cabieses y Espinoza, 2011). En este sentido, la utilización de modelos animales de laboratorio permite investigar de manera más sencilla, ya que se pueden controlar todas las variables, dado que el comportamiento animal es más simple que el humano y además se trabaja en laboratorios, con un menor costo económico y pudiendo llevarse a cabo procedimientos que, por motivos éticos, no podrían realizarse en seres humanos (Domjan, 2010), como sucede en el caso de la AP.

El EA es utilizado actualmente en la clínica, especialmente en la estimulación temprana y la terapia de integración sensorial, para rehabilitación en casos de lesión cerebral, trastornos del espectro autista, trastorno de atención con hiperactividad y síndrome

del cromosoma X frágil, entre otros (Ball et al., 2018). Ya se ha demostrado su efectividad y seguridad para estos trastornos, por lo cual la propuesta que se desea realizar es comenzar a futuro la preparación protocolos de intervención clínica en neonatos, bebés e infantes que hayan sufrido AP, de modo de realizar las estimulaciones más adecuadas, en el momento preciso.

### Conclusión

Si bien en los últimos años se ha profundizado en el estudio de la AP, actualmente hay una única estrategia que se utiliza en la clínica para contrarrestar los efectos deletéreos de la AP: la hipotermia terapéutica. Ahora bien, este método tiene resultados parciales y los agentes que se utilizan en esta estrategia resultan muy costosos, cuestión de particular relevancia teniendo en cuenta que la prevalencia de AP es mucho mayor en países en vías de desarrollo. Por esta razón, se propone comenzar a utilizar el AE como estrategia neuroprotectora clínica en AP, teniendo en cuenta su efectividad en modelos animales, su carácter no invasivo, económico y no nocivo. Deberán realizarse los estudios y protocolos necesarios al respecto, para garantizar su adecuada aplicación.

### BIBLIOGRAFÍA

- Ball, N. J., Mercado, E., 3º, y Orduña, I. (2019). Enriched Environments as a Potential Treatment for Developmental Disorders: A Critical Assessment. *Frontiers in psychology*, 10, 466. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00466>
- Cabieses, B., y Espinoza, M. A. (2011). La investigación traslacional y su aporte para la toma de decisiones en políticas de salud. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*, 28(2), 288-297. <https://doi.org/10.1590/s1726-46342011000200017>
- Consorti, A., Sansevero, G., Torelli, C., Berardi, N., y Sale, A. (2019). From Basic Visual Science to Neurodevelopmental Disorders: The Voyage of Environmental Enrichment-Like Stimulation. *Neural plasticity*, 2019, 5653180. <https://doi.org/10.1155/2019/5653180>
- Cortese, G. P., Olin, A., O'Riordan, K., Hullinger, R., y Burger, C. (2018). Environmental enrichment improves hippocampal function in aged rats by enhancing learning and memory, LTP, and mGluR5-Homer1c activity. *Neurobiology of aging*, 63, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.004>
- Dandi, E., Kalamari, A., Touloumi, O., Lagoudaki, R., Nousiopolou, E., Simeonidou, C., Spandou, E., y Tata, D. A. (2018). Beneficial effects of environmental enrichment on behavior, stress reactivity and synaptophysin/BDNF expression in hippocampus following early life stress. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 67, 19-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.03.003>

- Díaz, R., Miguel, P. M., Deniz, B. F., Confortim, H. D., Barbosa, S., Mendonça, M., da Cruz-Höfling, M. A., y Pereira, L. O. (2016). Environmental enrichment attenuates the blood brain barrier dysfunction induced by the neonatal hypoxia-ischemia. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 53, 35-45. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2016.06.006>
- Domjan, M. (2010). *Principios de aprendizaje y conducta*. Wadsworth.
- Durán-Carabali, L. E., Arcego, D. M., Odorcyk, F. K., Reichert, L., Cordeiro, J. L., Sanches, E. F., Freitas, L. D., Dalmaz, C., Pagnussat, A., y Netto, C. A. (2018). Prenatal and Early Postnatal Environmental Enrichment Reduce Acute Cell Death and Prevent Neurodevelopment and Memory Impairments in Rats Submitted to Neonatal Hypoxia Ischemia. *Molecular neurobiology*, 55(5), 3627-3641. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0604-5>
- Durán-Carabali, L. E., Arcego, D. M., Sanches, E. F., Odorcyk, F. K., Marques, M. R., Tosta, A., Reichert, L., Carvalho, A. S., Dalmaz, C., y Netto, C. A. (2019). Preventive and therapeutic effects of environmental enrichment in Wistar rats submitted to neonatal hypoxia-ischemia. *Behavioural brain research*, 359, 485-497. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.11.036>
- Durán-Carabali, L. E., Odorcyk, F. K., Greggio, S., Venturin, G. T., Sanches, E. F., Schu, G. G., Carvalho, A. S., Pedrosa, T. A., de Sá Couto-Pereira, N., Da Costa, J. C., Dalmaz, C., Zimmer, E. R., y Netto, C. A. (2020). Pre- and early postnatal enriched environmental experiences prevent neonatal hypoxia-ischemia late neurodegeneration via metabolic and neuroplastic mechanisms. *Journal of neurochemistry*, 10.1111/jnc.15221. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/jnc.15221>
- Fischer A. (2016). Environmental enrichment as a method to improve cognitive function. What can we learn from animal models?. *NeuroImage*, 131, 42-47. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.039>
- Forbes, T. A., Goldstein, E. Z., Dupree, J. L., Jablonska, B., Scafidi, J., Adams, K. L., Imamura, Y., Hashimoto-Torii, K., y Gallo, V. (2020). Environmental enrichment ameliorates perinatal brain injury and promotes functional white matter recovery. *Nature communications*, 11(1), 964. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14762-7>
- Galeano, P. (2013). *Efecto protector del ambiente enriquecido y del entrenamiento físico sobre un evento hipóxico isquémico perinatal*. ININCA.
- Grupo Interinstitucional de las Naciones Unidas sobre la Estimación de la Mortalidad en la Niñez (2019). *Levels & Trends in Child Mortality: Report 2019. Estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation*. United Nations Children's Fund.
- Gupta, K., Jadhav, J. y Shrikhande, D. (2018). Study of clinical manifestations and complications of perinatal asphyxia: Observational study. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*, 7(4), 342-345.
- Hebb, D. O. (1947). The effects of early experience on problema solving at maturity. *American Psychologist*, 2, 306-307.
- Herrera-Marschitz, M., Morales, P., Leyton, L., Bustamante, D., Klawitter, V., Espina-Marchant, P., Allende, C., Lisboa, F., Cunich, G., Jara-Cavieles, A., Neira, T., Gutierrez-Hernandez, M. A., Gonzalez-Lira, V., Simola, N., Schmitt, A., Morelli, M., Andrew Tasker, R., y Gebicke-Haerter, P. J. (2011). Perinatal asphyxia: current status and approaches towards neuroprotective strategies, with focus on sentinel proteins. *Neurotoxicity research*, 19(4), 603-627. <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9208-9>
- Herrera-Marschitz, M., Neira-Pena, T., Rojas-Mancilla, E., Espina-Marchant, P., Esmar, D., Perez, R., Muñoz, V., Gutierrez-Hernandez, M., Rivera, B., Simola, N., Bustamante, D., Morales, P., & Gebicke-Haerter, P. J. (2014). Perinatal asphyxia: CNS development and deficits with delayed onset. *Frontiers in neuroscience*, 8, 47. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00047>
- Holubiec, M. I., Romero, J. I., Blanco, E., Tornatore, T. L., Suarez, J., Rodríguez de Fonseca, F., Galeano, P., y Capani, F. (2017). Acylethanolamides and endocannabinoid signaling system in dorsal striatum of rats exposed to perinatal asphyxia. *Neuroscience letters*, 653, 269-275. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.05.068>
- Johne, M., Käufer, C., Römermann, K., Gailus, B., Gericke, B., y Löscher, W. (2021). A combination of phenobarbital and the bumetanide derivative bumepamine prevents neonatal seizures and subsequent hippocampal neurodegeneration in a rat model of birth asphyxia. *Epilepsia*, 62(6), 1460-1471. <https://doi.org/10.1111/epi.16912>
- Jungling, A., Reglodi, D., Karadi, Z. N., Horvath, G., Farkas, J., Gaszner, B., y Tamas, A. (2017). Effects of Postnatal Enriched Environment in a Model of Parkinson's Disease in Adult Rats. *International journal of molecular sciences*, 18(2), 406. <https://doi.org/10.3390/ijms18020406>
- Modabbernia, A., Mollon, J., Boffetta, P., y Reichenberg, A. (2016). Impaired Gas Exchange at Birth and Risk of Intellectual Disability and Autism: A Meta-analysis. *Journal of autism and developmental disorders*, 46(5), 1847-1859. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2717-5>
- OMS & UNICEF (2014). *Todos los Recién Nacidos: un plan de acción para poner fin a la mortalidad prevenible: Resumen de orientación*. Organización Mundial de la Salud.
- Orso, R., Creutzberg, K. C., Lumertz, F. S., Wearick-Silva, L. E., Sanches, E. F., Mestriner, R. G., Wegener, G., y Grassi-Oliveira, R. (2021). Early environmental enrichment rescues memory impairments provoked by mild neonatal hypoxia-ischemia in adolescent mice. *Behavioural brain research*, 407, 113237. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113237>
- Perna, R., y Cooper, D. (2012). Perinatal cyanosis: long-term cognitive sequelae and behavioral consequences. *Applied neuropsychology. Child*, 1(1), 48-52. <https://doi.org/10.1080/09084282.2011.643946>
- Pugliese, V., Bruni, A., Carbone, E. A., Calabrò, G., Cerminara, G., Sampogna, G., Luciano, M., Steardo, L., Jr, Fiorillo, A., Garcia, C. S., y De Fazio, P. (2019). Maternal stress, prenatal medical illnesses and obstetric complications: Risk factors for schizophrenia spectrum disorder, bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatry research*, 271, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.023>

- Rosenzweig, M. R., Bennett, E. L., Hebert, M., y Morimoto, H. (1978). Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. *Brain research*, 153(3), 563-576. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90340-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90340-2)
- Song, S. Y., Pyo, S., Choi, S., Oh, H. S., Seo, J. H., Yu, J. H., Baek, A., Shin, Y. K., Lee, H. Y., Choi, J. Y., y Cho, S. R. (2021). Environmental Enrichment Enhances Ca<sub>v</sub> 2.1 Channel-Mediated Presynaptic Plasticity in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3414. <https://doi.org/10.3390/ijms22073414>
- Workineh, Y., Semachew, A., Ayalew, E., Animaw, W., Tirfie, M., y Birhanu, M. (2020). Prevalence of perinatal asphyxia in East and Central Africa: systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 6(4), e03793. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03793>
- Yamaguchi, H., Hara, Y., Ago, Y., Takano, E., Hasebe, S., Nakazawa, T., Hashimoto, H., Matsuda, T., y Takuma, K. (2017). Environmental enrichment attenuates behavioral abnormalities in valproic acid-exposed autism model mice. *Behavioural brain research*, 333, 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.06.035>