

11281

5
Ley



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

CENTRO DE NEUROBIOLOGIA
Campus UNAM-UAQ, Juriquilla

F.M.

PRIVACION DE SUEÑO Y ANALISIS ESPECTRAL DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA EN RATAS REHABILITADAS NUTRICIONALMENTE

Tesis que para optar por el grado de:

Doctor en Ciencias (Fisiológicas)
Biomelecas presenta el

M. en C.F. Agustín Juan Galván Rosas

Director de Tesis: Dr. León F. Cintra McGlone

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

275539

Junio de 1999



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PAGINACION

DISCONT/NOA.

RECONOCIMIENTO

El presente trabajo de tesis doctoral se llevó a cabo en el Centro de Neurobiología, Campus UNAM-UAQ Juriquilla, Qro., México.

Se contó con el apoyo de la DGAPA-UNAM a los proyectos PAPIIT IN-208494 e IN-208597, a cargo del Dr. León F. Cintra M.

Una beca complementaria para estudios de doctorado me fue otorgada por la DGAPA-UNAM.

AGRADECIMIENTOS

A los miembros del jurado:

Dra. Maria Luisa Fanjul-Moles
Dra. Sofia Yolanda Díaz Miranda
Dr. Fructuoso Ayala Guerrero
Dr. José Maria Hernán Enrique Calvo y Otalora
Dr. León Federico Cintra McGlone
Dr. Manuel Salas Alvarado
Dr. Rafael Salin Pascual

...por sus comentarios y sugerencias.

En especial al Dr. León Cintra, por su dirección y constante apoyo en su laboratorio.

A la Dra. Sofía Díaz, por su estímulo y apoyo para la culminación de mi tesis.

Al Dr. Manuel Salas, por su amistad y apoyo.

Al Dr. Miguel Angel Guevara, por su asesoría en el análisis de las señales bioeléctricas.

Al Dr. Raúl Aguilar Roblero, por sus comentarios.

A la Lic. Pilar Galarza, por su asesoría hemerobibliográfica.

A quienes han sido mis compañeros de laboratorio.

A Pedro Medina (IIB, UNAM) y a Oscar González (CNB, UNAM), por el apoyo técnico en el curso de los experimentos.

DEDICATORIA

Con todo cariño para Rosario,

por su amor y por compartir mis metas.

A mis padres Irene y Agustín, por su apoyo

Con aprecio para el Sr. Carlos Chirino

A la memoria de la Sra. Raquel y de mi abuelo Eduardo

INDICE

Índice	i-ii
Resúmen	iii
Summary	iv
I. Introducción	1-2
I.1. Aspectos generales del sueño	
I.1.1. Estados de vigilancia. Generalidades	2-4
I.1.2. Ontogenia de los estados de vigilancia	4-6
I.1.3. Privación del sueño. Generalidades	6-9
I.1.4. Sustancias endógenas promotoras del sueño	9-10
I.1.5. Regulación del ciclo de sueño-vigilia	
Aspectos generales y modelos	10-14
I.2. Actividad eléctrica cerebral	14-15
I.2.1. Tipos de actividad en el EEG	15-18
I.2.2. Análisis de frecuencias del EEG	18-21
I.2.3. Ontogenia de la actividad electroencefalográfica	21-22
I.3. Aspectos generales de la nutrición	
I.3.1. Importancia de la nutrición para el desarrollo del SNC de los mamíferos	23-24
I.3.2. Aporte insuficiente de nutrientes. Conceptos	24
I.3.3. Desarrollo del SNC	
Consideraciones generales básicas	24-26
I.3.4. Importancia de las proteínas para los estados de vigilancia	26-28
I.3.5. Influencia de la malnutrición sobre los estados de vigilancia y la actividad electroencefalográfica	
Antecedentes neurofisiológicos	28-29
I.3.6. Antecedentes neuroanatómicos, neuroquímicos y conductuales	29-30
I.4. Planteamiento del Problema	31
I.5. Hipótesis	32
I.6. Objetivos	33
II. Material y Método	
II.1. Modelo de malnutrición hipoproteínica en ratas	
II.1.1. Manejo de los animales	34-35

II.1.2. Implantación de los electrodos	35
II.1.3. Procedimiento para el registro poligráfico y la captura de las señales del ECoG por computadora	35-37
II.1.4. Análisis estadístico	37
III. Resultados	
III.1. Peso corporal	38
III.2. Estados de vigilancia	
III.2.1 Registro basal (RB)	38-42
III.2.2. Efecto de la privación total de sueño	42-48
III.3. Análisis por bandas de frecuencia del ECoG	48
III.3.1. Registro basal	48-49
III.3.2. Periodo de recuperación Efecto de la privación total de sueño	49-51
IV. Discusión	52-65
V. Conclusiones	66
VI. Referencias	67-86

RESUMEN

La vulnerabilidad cerebral durante las etapas pre y posnatal del desarrollo provocada por el aporte insuficiente de proteínas en la dieta repercute en la expresión de las actividades funcionales del organismo, como la conducta del sueño. Al ciclo del sueño y la vigilia se le ha empleado como un indicador de la integridad funcional del organismo. En un estudio previo se demostró que la malnutrición hipoproteínica crónica modifica los parámetros del sueño y la respuesta compensatoria del sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR), posterior a la privación total de sueño. Con el propósito de analizar la vulnerabilidad de la etapa prenatal en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) al aporte insuficiente de proteínas en la dieta, en el presente estudio se investigó la influencia de la malnutrición hipoproteínica prenatal y de la privación total de sueño sobre el patrón circadiano del sueño analizando la actividad del electrocorticograma (ECoG) de ratas jóvenes. Se emplearon dos grupos de ratas macho de 30 y 60 días de edad posnatal: uno, alimentado con una dieta normal (25/25) y otro con malnutrición hipoproteínica prenatal que recibió restitución nutrimental en la etapa posnatal (6/25); la condición de malnutrición crónica (6/6) sólo fue analizada en las ratas de 60 días de edad. Se realizaron registros electrocorticográficos (ECoG) y electromiográficos (EMG) en animales implantados con electrodos en la corteza occipital y en los musculos del cuello, para la obtención de los estados de vigilancia (vigilia, sueño de ondas lentas y SMOR) y se capturó la señal del ECoG. Se realizó un día de registro basal y tres días continuos de recuperación posteriores a un día de privación total de sueño provocada por locomoción forzada. En el análisis visual de los estados de vigilancia se consideró el criterio del número de épocas, en tanto que la señal del ECoG fue evaluada a través de la rutina de la transformada rápida de Fourier por el análisis de bandas de frecuencia. Durante el registro basal (RB), el patrón temporal de los estados de vigilancia en sus valores porcentuales de las ratas control (25/25) difiere entre las edades de 30 y 60 días durante las fases de luz y de obscuridad, lo que denota diferencias en la consolidación del patrón fásico de los estados de vigilancia. La malnutrición prenatal (6/25) modificó la consolidación de la fase del sueño MOR, en tanto que la malnutrición crónica (6/6) alteró tanto el patrón temporal del sueño como la consolidación de la fase. No se encontraron diferencias significativas entre las ratas control (25/25) y las ratas malnutridas prenatalmente (6/25) al analizar el patrón temporal de los estados de vigilancia y en la actividad del ECoG, excepto en la banda de 4.0-6.75 Hz de las ratas de 60 días. Las diferencias se encontraron al comparar los grupos 6/25 vs 6/6 y 25/25 vs 6/6, en la fase de obscuridad. Durante el periodo de recuperación posterior a la privación total de sueño, la respuesta compensatoria de las ratas control (25/25) dependió de la edad. Las ratas con malnutrición hipoproteínica (6/25 y 6/6), tuvieron alterada su respuesta compensatoria, tanto en los estados de vigilancia como en las bandas de frecuencia del ECoG. De acuerdo a los resultados del presente estudio, entre los 30 y los 60 días de edad, se establece el patrón circadiano adulto del sueño y de la actividad del ECoG. Comparado a la condición alimenticia 6/6, el grupo 6/25 mostró un restablecimiento parcial de los patrones temporales del sueño y de las bandas de frecuencia del ECoG, no obstante, la malnutrición hipoproteínica continuó alterando diversos aspectos temporales y cuantitativos del desarrollo del sueño y de la respuesta compensatoria posterior a la privación total de sueño. De acuerdo al presente estudio la restitución nutricional posnatal induce una respuesta restaurativa parcial sobre los patrones temporales del sueño y de la actividad del ECoG, por consiguiente la etapa prenatal del desarrollo continuó siendo vulnerable a la influencia de la malnutrición hipoproteínica.

SUMMARY

Functional brain development depends from the balanced energetic income throughout pre- and postnatal periods. The brain vulnerability during the perinatal period to external noxious influences such as malnutrition is expressed as behavioral changes across the postnatal life (e.g. sleeping behavior). Sleeping and waking pattern has been considered as a hallmark of the functional integrity of the body. In a previous study, it was showed that pre- and postnatal protein restriction modified the sleeping parameters and the REM sleep compensatory rebound after a total sleep deprivation period in juvenile rats. In order to analyze the influence of dietary protein restriction applied on the prenatal period, the aim of this study was to examine the separated and combined effects of both dietary protein restriction during prenatal period and that from the total sleep deprivation on the temporal pattern of vigilance states and ECoG activity in 30 and 60 days old rats. To induce the dietary protein restriction, two diets were employed. Diets differ in their protein percentage content: 25% casein diet- control condition and 6% casein diet-experimental condition. According to the animal breeding program, two animal groups were obtained: 25/25 and 6/25 (the code denote the type of diet consumed during the pre- and/or postnatal period). Results of 6/6 rats were only considered in 60 days old rats. Rats of each nutritional condition were fed with the corresponding diet across the postnatal period. One week before the recording day one, stainless steel electrodes were stereotaxically implanted in the occipital cortex and dorsal muscle of rats. Both the vigilance states polygraphic recordings, and the storage of the ECoG signal were obtained during a basal day one, and three recovery days that followed after 24-h of enforced locomotion period (total sleep deprivation). Vigilance states were visually scored according to the criterion of the epochs' number from each vigilance state. Whereas ECoG signal was digitized across a FFT routine to analyze the ECoG frequency bands. Age differences were observed in the temporal pattern of vigilance states in 25/25 control group. Such differences were found on the percentage of the amplitude values of each vigilance state throughout the light and dark phases, which indicate consolidating changes in the phasic pattern of vigilance states. Chronic malnutrition (6/6) altered the phasic consolidating pattern of the vigilance states in rats. In contrast, prenatal protein malnutrition (6/25) just modified REM sleep. Control and prenatal malnourished groups had similarities during the temporal pattern of vigilance states and the ECoG activity, except in the 4.0-6.75 Hz band at 60 days old. In the dark phase, a lot of differences were found in 6/25 vs 6/6 and 25/25 vs 6/6 group comparisons. Sleep deprivation produces an age-dependent compensatory response in control rats (25/25). However, both 6/25 and 6/6 malnourished rats showed an altered compensatory response, either vigilance states and analyzed ECoG activity ranges. According to our results, rats had developmental changes between 30 and 60 days of age in both the temporal pattern of sleep and the ECoG activity. Protein malnutrition interferes either the temporal and quantitative aspects of the sleep development, and also altered the sleep compensatory response followed to an 24-h sleep deprivation period. However, postnally nutritional rehabilitation had a partial restorative influence on the sleeping patterns and ECoG frequency bands in young rats. These results indicate that prenatal period *per se* is sensitive yet to the energy-deficient income provided by the dietary protein restriction. According to that long term functional changes were seen in this study. So that, it is possible that the functional impairment of the temporal patterns of sleeping and ECoG activity bands caused by prenataly protein restriction could be adversely reflected on the capabilities of the subjects.

I. INTRODUCCION

El sueño es una conducta vital para los mamíferos. Las actividades fisiológicas que ocurren durante el mismo permiten que se realice de manera eficiente las diversas funciones corporales. Debido a la naturaleza de sus funciones, se sabe que el cerebro es el principal beneficiario del sueño, ya que asegura el desarrollo de una función cerebral adecuada.

La temporalidad del sueño es una respuesta adaptativa al medio ambiente. Durante su patrón cíclico ocurren variaciones que dependen de la hora del día, de la edad, de ciertos aspectos genéticos o del estado alimenticio de los sujetos (*Feinberg, 1974; Rosenberg y cols., 1976; Borbély y Neuhaus, 1979; Danguir y Nicolaidis, 1979, 1980; Cintra y cols., 1988; Shiromani y Schwartz, 1995; Salin-Pascual, 1997*).

Una de las alternativas para investigar los factores responsables de mantener la integridad del ciclo de sueño y vigilia, es a través del análisis de las condiciones ambientales que la puedan alterar. La malnutrición hipoproteínica experimental, además de provocar el deterioro de numerosos procesos corporales, modifica diversos parámetros de sueño. En situaciones crónicas, los sujetos que la padecen deben adaptarse para sobrevivir. La malnutrición experimental ha sido muy importante para entender los mecanismos fisiológicos adaptativos del organismo a las condiciones ambientales adversas (*Morgane y cols., 1978, 1992, 1993; Austin-LaFrance y cols., 1991; Aguilar-Roblero y cols., 1997*).

Se ha documentado ampliamente, que la malnutrición experimental altera la función cerebral, que se manifiesta por modificaciones en diversos patrones conductuales, así como en ciertas habilidades cognitivas y de la memoria de los sujetos (*Galler y Tonkiss, 1991; Tonkiss y cols., 1993; Escobar y cols., 1996; Almeida y cols., 1996a,b; Brown y Pollitt, 1996; Morley y Lucas, 1997*).

Puesto que el ritmo circadiano del sueño-vigilia y los patrones electroencefalográficos que lo conforman guardan una relación muy estrecha con los procesos del aprendizaje y la memoria, el análisis electrofisiológico del sueño y la actividad del ECoG en una situación de malnutrición, podría aportar información que ayude a entender las alteraciones en los patrones conductuales.

En el presente estudio se analiza el patrón temporal de los estados de vigilancia y del EEG cortical, y su respuesta a la malnutrición hipoproteínica y privación de sueño en ratas jóvenes.

En un intento de proporcionar un panorama más amplio de los aspectos que se abordan en el

presente estudio, a continuación se describen tres aspectos generales: respecto al sueño, a la actividad eléctrica cerebral y a la influencia de la nutrición sobre el SNC.

I.1. ASPECTOS GENERALES DEL SUEÑO

I.1.1. Estados de Vigilancia . Generalidades

Los estados de vigilancia: vigilia, VIG; sueño de ondas lentas, SOL y sueño de movimientos oculares rápidos, SMOR, han sido caracterizados aplicando criterios poligráficos en los experimentos realizados en gatos, roedores y seres humanos. A partir del análisis de la corteza cerebral (electrocorticograma ECoG y el electroencefalograma EEG), en el núcleo geniculado lateral NGL (en animales), en el hipocampo (actividad theta) y los movimientos oculares (electro-oculograma EOG) se determinó que la VIG, se caracteriza por la presencia de actividad cortical de bajo voltaje y frecuencia elevada, episodios de actividad theta en el hipocampo, movimientos oculares, espigas de baja amplitud en el NGL y tono muscular. Por su parte el SOL, exhibe ondas lentas de elevada amplitud y baja frecuencia en la corteza e hipocampo, y presencia de espigas de sueño en la corteza, tanto los movimientos oculares y de los miembros, como las espigas en el NGL están ausentes. Finalmente, el sueño MOR, presenta actividad cortical de bajo voltaje y frecuencia elevada, actividad rítmica hipocámpica (theta), espigas de amplitud elevada en el NGL y atonía muscular. No obstante, con los criterios del EEG o ECoG y el EMG es posible determinar estos estados de vigilancia.

El sueño es un estado conductual heterogéneo, que consta de fluctuaciones continuas entre dos estados diferentes (sueño NO-MOR y sueño MOR). El ciclo de sueño NO-MOR-MOR es un ritmo biológico fundamental que se ha observado en todas las especies de mamíferos placentarios terrestres, y cuya duración del periodo depende de la especie (*Campbell y Tobler, 1984; Tobler, 1984*). En la mayoría de los mamíferos y aves (homeotermos), el sueño consta de dos estados muy diferentes: el sueño de ondas lentas (SOL) y el sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR) (**fig. 1**). El SOL se refiere a los patrones “sincronizados” del EEG de ondas lentas que caracterizan este estadio; también se le conoce como sueño No-MOR, sueño sincronizado, en infantes, sueño quieto. En los seres humanos, el sueño NMOR está dividido

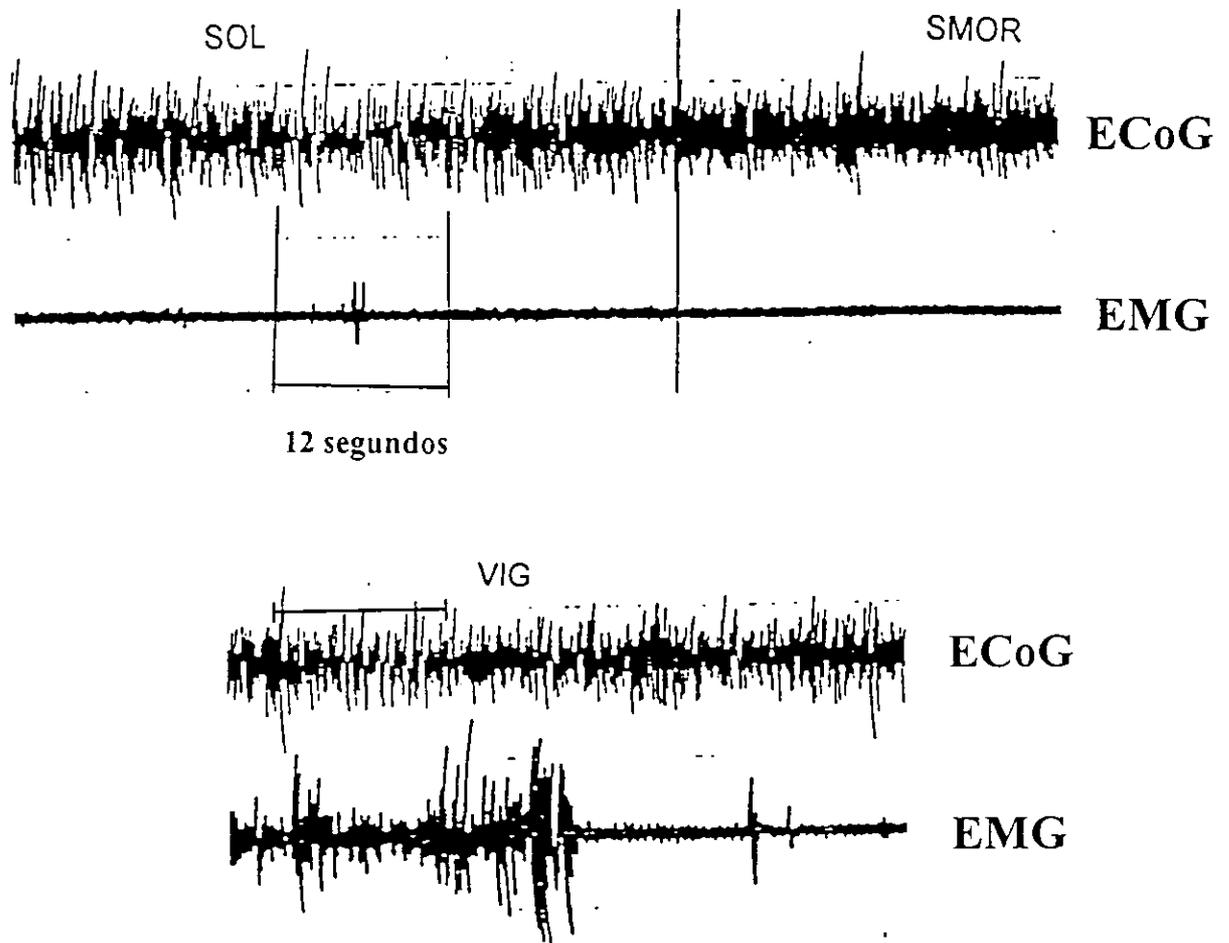


Fig. 1 Trazos poligráficos que muestran el patrón electrocorticográfico (ECoG) y electromiográfico (EMG) de los estados del sueño: sueño de ondas lentas (SOL), sueño MOR (SMOR) y de la condición de vigilia en la rata. La línea vertical en los trazos superiores señala la transición del estado de SOL a de SMOR. La barra horizontal señala una época equivalente a 12 segundos.

dentro de los estados 1, 2, 3 y 4 con base en los detalles de los patrones del EEG. Los estados 3 y 4 se les considera como el sueño más profundo. A veces, el término SOL, se reserva para los estados 3 y 4, y podría aplicarse sólo a los primates. En muchos estudios, se usan indistintamente los términos SOL y NMOR, que no significa que el SOL sea un estadio uniforme, o que las distinciones basadas en las frecuencias EEG no son importantes. A su vez, la homeostasis del sueño no solo se lleva a cabo por cambios en la duración, sino también a través de cambios en la profundidad del sueño que se expresan en los patrones del EEG. El sueño MOR está caracterizado por los patrones del EEG activados o desincronizados. Se le conoce a veces como sueño activo, sueño paradójico (por el estado de activación del cerebro que paradójicamente es similar a la vigilia), o, en infantes, como sueño activo. Conductualmente, el sueño MOR está caracterizado por episodios periódicos típicamente recurrentes de quietud motora relacionados con umbrales elevados para generar respuestas sensoriales. Sus episodios son reversibles rápidamente por el alerta o por la fase 2 de SOL, para distinguir el sueño del coma o de la letargia.

Una de las razones por las cuales se continúa empleando el registro del EEG en los estudios de sueño, se debe a que los patrones del EEG exhiben cambios confiables claros al inicio y al término del sueño conductual, por lo que la cuantificación es segura (*Cooper, 1980; McGinty y Szymusiak, 1994*). Además, porque permiten la distinción entre el SOL y el SMOR, y la división del SOL en estados más ligeros y profundos. Al emplear la privación de sueño, la cual se puede aplicar a todas las especies homeotermas, facilita las comparaciones entre diversas especies (*McGinty y Szymusiak, 1994*). No obstante que en la actualidad se dispone de sistemas computarizados para el análisis de los estados de vigilancia, éstos han suscitado aún diversas controversias (*Kubicki y cols., 1989; Borbély y cols., 1981,1984; Bergmann y cols., 1978; Feinberg, 1990*). La mayor parte de los estudios del sueño se han realizado principalmente en los seres humanos, gatos y roedores. Las características cíclicas y las ventajas económicas de los roedores han aportado mayores ventajas para su uso.

Se sabe que los roedores, como la rata, tienen hábitos nocturnos, es decir su actividad la realiza principalmente en las horas de obscuridad, mientras que permanecen inactivos durante el mayor porcentaje de las horas de iluminación (*Borbély y cols. 1975; Borbély, 1978*). Al respecto, el ciclo de luz-obscuridad tiene el papel de sincronizador de diversos ritmos fisiológicos, entre ellos el

ritmo de sueño y vigilia, el cual se ajusta a un periodo aproximado de 24 horas (*Borbély, 1978; Hobson, 1989*).

Borbély (1978) describió la distribución temporal de los estados de vigilancia en ratas. Demostró que existen claras diferencias de fase entre los ritmos circadianos del SOL y SMOR, tanto en los seres humanos como en la rata. Las ratas son policíclicas, durante el periodo de luz permanecen menos tiempo en VIG y mayor durante el periodo de obscuridad (**fig. 2**). El porcentaje de SOL durante el periodo de luz está elevado y exhibe una tendencia decreciente a lo largo de este periodo, no así en el periodo de obscuridad, y el porcentaje es mayor en el SMOR durante el periodo de luz y menor durante la obscuridad.

1.1.2. Ontogenia de los Estados de Vigilancia

La evaluación del sueño durante el primer mes de vida de los animales, ha tenido ciertas dificultades, entre las que se cuentan problemas técnicos para el registro del EEG en periodos largos y los efectos colaterales a la separación maternal. De acuerdo a Corner (1977), en los mamíferos el ciclo básico de reposo-actividad se aprecia en las etapas tempranas del desarrollo y su maduración está asociada a un aumento en su duración. Así que la maduración de los estados conductuales y los estados de vigilancia depende del desarrollo del SNC.

En los estudios pioneros del sueño durante la etapa posnatal temprana de los animales, se empleó el criterio conductual (*Ellingson, 1972*), y por muchos años se ha considerado que el sueño en las ratas neonatas, consta de una etapa de sueño activo (SA) y otra de sueño quieto (SQ), y que ambas son los antecesores del SMOR y el SOL, respectivamente. Sin embargo, recientemente los datos de Frank y Heller (1997) han cuestionado estos criterios. Emplearon un protocolo experimental más riguroso y determinaron que el SQ neonatal no corresponde a la forma inmadura del SOL, y que el SA es un estado conductual indiferenciado a partir del cual se desarrollan el SOL y el SMOR. Además, encontraron que el desarrollo del SOL precede ligeramente el desarrollo del sueño MOR. De acuerdo a sus experimentos, las características típicas del SOL maduro se identifican al término de la segunda semana posnatal. La duración de los turnos de SA/SMOR disminuye durante el desarrollo, siendo mayor la cantidad de éste en una rata de 12 y 20 días que la obtenida en animales adultos.

Jouvet-Mounier y colaboradores (1970) tomaron como punto de referencia la semejanza del

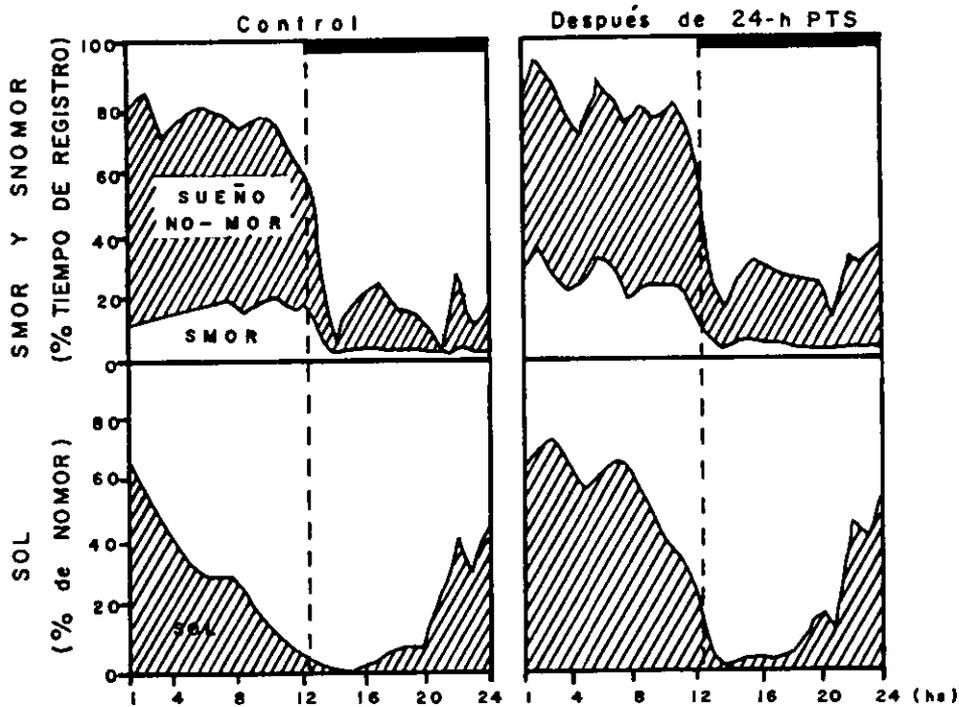


Fig. 2 Distribución temporal de los estados de sueño en la rata adulta, durante un registro control y después de un periodo de 24 horas de privación total de sueño-PTS. Los valores de las curvas se expresan como porcentaje del tiempo de registro (para Sueño No-MOR y para SMOR) o como el porcentaje de Sueño NO-MOR (para el sueño de ondas lentas-SOL). La fase oscura está indicada por una barra debajo de la abscisa superior y una línea vertical interrumpida (Tomado de Borbély y Neuhaus, 1979).

aspecto electroencefalográfico de los estados de vigilia y sueño observado en la edad adulta, para analizar la ontogenia de los mismos en especies precoces y altriciales (respecto al grado de madurez cerebral). En la rata, que es considerada una especie altricial, los estados de vigilancia se desarrollan entre los 12 y 15 días de edad. En el caso de las especies precoces, como el cobayo, el mono y la oveja, al nacimiento ya están presentes los aspectos electroencefalográficos de VIG, del sueño No-MOR y sueño MOR. De acuerdo a este estudio, en todas las especies altriciales o inmaduras, los sujetos exhiben gran cantidad de sueño MOR, que disminuye progresivamente en el curso de las primeras semanas posnatales, mientras que aumentan la cantidad de sueño No-MOR y de VIG. Estas modificaciones ocurren durante la segunda semana de vida. Una semana después, el patrón EEG es similar al adulto. Una vez que se han establecido los ciclos de sueño y vigilia, las características particulares de cada estado continúan mostrando cambios en la maduración.

Alföldi y cols., (1990) analizaron en ratas destetadas las variaciones de los estados del sueño y los espectros de potencia del EEG durante 24 horas. Encontraron que dos días después del destete (23 días) las ratas presentan una proporción de tiempo sueño/vigilia muy similar al adulto, sin embargo los estados continúan con cambios ontogenéticos. El sueño MOR disminuye de manera significativa desde los 23 a los 40 días posnatales. Su acrofase se expresa en el periodo de oscuridad entre los 23 y 29 días de edad, y en el periodo de luz, a los 40 días. La característica homeostática del sueño No-MOR expresada como la tendencia descendente de la actividad de ondas lentas (0.75-4.0 Hz) durante el periodo de luz en las ratas adultas, estuvo ausente a los 23 días, moderada a los 29 días y prominente a los 40 días de edad. Además, a los 24 días de edad, ya se aprecia el patrón compensatorio de la actividad de ondas lentas que es posterior a las 2 h de privación de sueño.

Respecto a la ontogenia del ritmo circadiano del sueño y la vigilia, la información de los diversos estudios está en contraposición. De acuerdo a Ibuka (1984), este ritmo surge entre las 4-4^{1/2} semanas en LO 12:12 h y en oscuridad continua. Por el contrario, Honma y Honma (1985) reportaron que el ritmo reposo-actividad de 24 h está presente pocos días después del destete (21 días). En tanto que Alföldi y cols. (1990), reportaron que a los 23 días la condición de alerta o despierto de las ratas se concentra más en el periodo de oscuridad que en el periodo de luz.

La importancia del estudio de la neurobiología de los estados de vigilancia radica en las implicaciones atribuidas a las funciones del SOL y SMOR, tanto en la etapa juvenil como en la edad adulta. De acuerdo a Roffwarg y cols., (1966), una rata recién nacida, inmadura al nacimiento, posee gran cantidad de SMOR; no así el cobayo, más maduro al nacimiento. También, propusieron que este estado proporciona una estimulación intensa al SNC durante el desarrollo, a través de impulsos ascendentes que se originan en la región pontina durante el sueño MOR. Esta estimulación mejora la diferenciación, maduración y mielinización de las áreas corticales. De modo que la propagación de influencias fásicas durante el sueño MOR, interactúa con otros procesos para estimular el desarrollo neural. En 1995, Marks y cols., propusieron que la función biológica del sueño MOR está definida en términos de las funciones de los procesos neurales que operan de manera selectiva durante el sueño MOR. Adicionalmente, otros estudios han aportado aspectos importantes acerca del papel del sueño MOR específicamente en el desarrollo del SNC (*Challamel, 1992; Goldstein, 1992; Sandyk, 1992; Mirmiran y van Somersen, 1993; Mirmiran, 1995; Salzarulo y Fagioli, 1995, Blumberg y Lucas, 1996; Frank y Heller, 1997*).

I.1.3. Privación del Sueño. Generalidades.

Para investigar la función del sueño y sus mecanismos de regulación, a lo largo de los años, el procedimiento de privación de sueño ha sido sumamente útil. Como se mencionó previamente, el cerebro es el principal beneficiario del sueño, ya que al privar a los individuos del mismo, las capacidades cerebrales de los seres humanos y de los animales experimentales disminuyen. De manera que el sueño garantiza la función eficiente del cerebro. Estas capacidades se restablecen cuando el sueño es recuperado. Por efecto de la privación de sueño se determinó en experimentos conductuales en animales, que la magnitud de las alteraciones dependen de la naturaleza de la prueba y de la duración de la misma (*Hobson, 1989*).

No obstante la gran cantidad de estudios aún no se establece con certeza la función específica del SOL y del SMOR. De acuerdo a numerosos estudios de privación, les han atribuido cierta participación en aspectos humoral, inmune, restaurativo, termorregulatorio, cognitivo y del desarrollo (*Hobson, 1989; McGinty y Szymusiak, 1994*).

La interpretación de los experimentos de privación de sueño se complica, debido a la dificultad

para mantener en vigilia al sujeto, a la naturaleza estresante de la estimulación requerida para mantener la vigilia, y a la duración de la privación de sueño. Los experimentos de privación son difíciles de realizar de manera efectiva sin alterar severamente los sistemas de control metabólico del sujeto. La amplitud del electrocorticograma (ECoG) del sueño No-MOR de la rata en condiciones normales, muestra una tendencia descendente durante el periodo de luz (fase de reposo) y además, la fracción de actividad de SOL del sueño No-MOR y el sueño MOR se concentran en la primera parte del periodo de luz (**figs. 2 y 3**) (Borbély y Neuhaus, 1979). Después de someter a periodos variables de privación total de sueño (3, 6, 12, 24 y 48 horas) por locomoción forzada y con diversos periodos de privación de sueño en seres humanos, se determinó que la actividad delta del sueño No-MOR aumenta en función de la vigilia previa. Este hallazgo permitió considerar a la actividad de ondas lentas del sueño No-MOR como un indicador sensible de la pérdida del sueño, es decir representa un parámetro de la intensidad del sueño (Borbély y Neuhaus, 1979; Borbély y cols., 1984; Tobler y Borbély, 1986, 1990). De este modo se postuló que la regulación del sueño se realiza a través de un mecanismo homeostático (Borbély, 1982; Borbély y cols., 1984). En particular, después de 24 h de privación total de sueño, el rebote de sueño MOR es más marcado que el aumento de sueño No-MOR. El empleo de la técnica de privación de sueño por locomoción forzada en ratas mediante el "cilindro giratorio" suscitó diversas controversias respecto a que si los cambios posteriores a la privación se deben a la privación de sueño *per se* o a otros efectos estimulantes, tales como la tensión o la fatiga física. Al respecto, se sabe que el estrés está asociado con los niveles de corticosterona. Al analizar los posibles efectos estresantes de la privación total de sueño por locomoción forzada (24 h), se ha encontrado que los niveles de corticosterona aumentan después de 21.5 h de privación; pero no han encontrado diferencias respecto a los controles después de 2.5 h del periodo de recuperación (Tobler y cols., 1983). Por lo tanto, el estrés de la privación total de sueño por locomoción forzada, no es un factor que contribuya a los efectos de la privación sobre los parámetros del sueño.

Desde el punto de vista bioquímico, Borbély y cols. (1980) determinaron que las concentraciones tisulares de serotonina (5-HT) en la parte anterior de la base del cerebro, en el estriado-hipocampo y en el tallo cerebral de ratas, aumentan después de un periodo de 24 horas de privación total de sueño. Sin embargo, la relación de la 5-HT/5-HIAA, que indica el grado

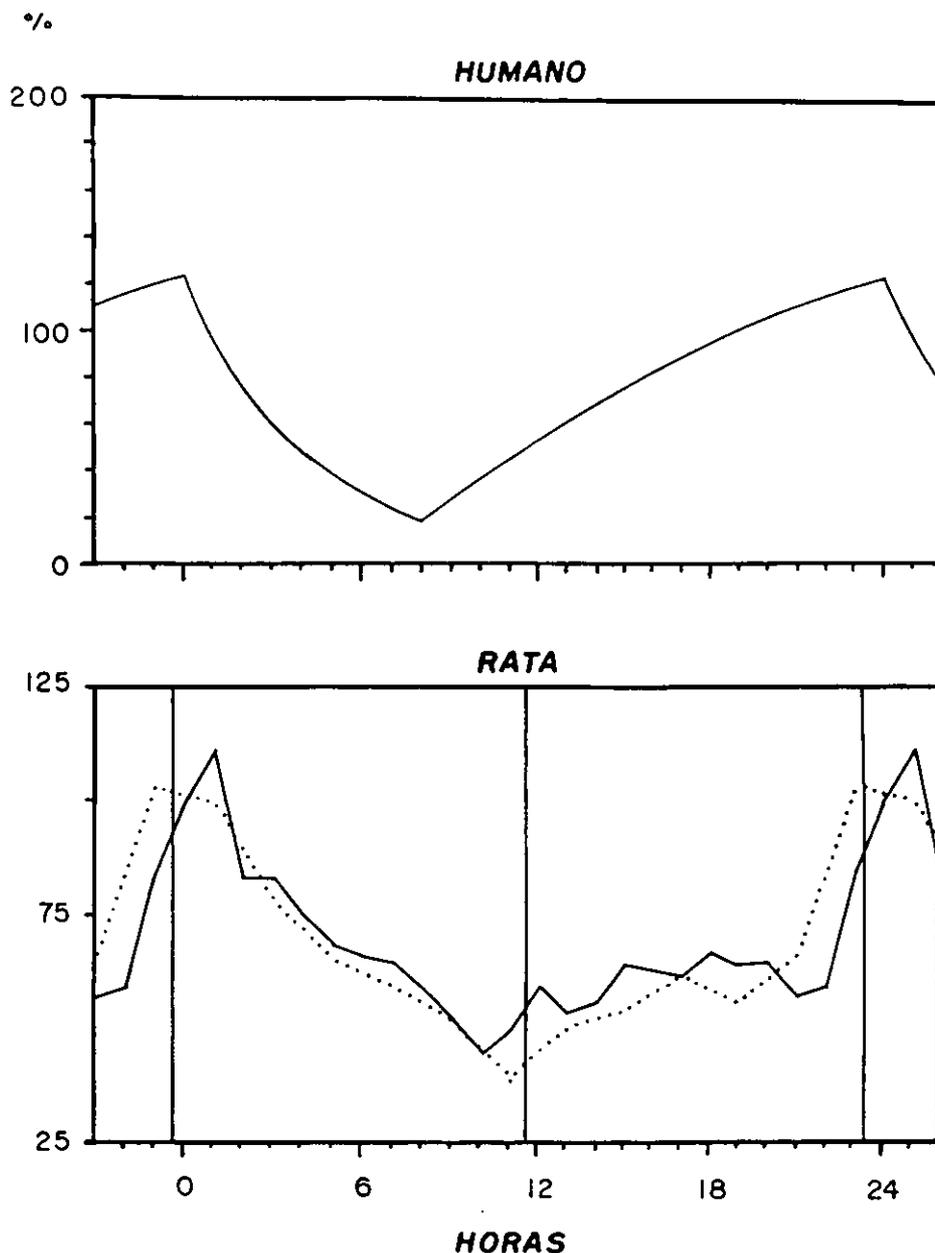


Fig. 3 Curso temporal de la actividad de ondas lentas en el humano y en la rata. En la parte superior: la curva describe el proceso S o los valores de la densidad de potencia promedio para 4 ciclos de sueño No-MOR/MOR indicados por las marcas largas del eje horizontal (Borbély et al., 1981). El primer valor corresponde al 100%. La parte descendente del proceso S se obtuvo ajustando una curva exponencial a través de los tres primeros puntos. El rango de ascenso se determinó inicialmente con base en tres puntos (Borbély, 1982; Daan et al., 1984) y se confirmó recientemente por datos de experimentos de somnolencia (Beersma et al., 1987). En la parte inferior: la curva de línea continua indica los valores promedio por hora (n=8) de la actividad de ondas lentas (0.75-4.0 Hz). Los valores de la primera hora de luz está definido como 100%. Los periodos de luz (0-11 h) y oscuridad (12-23 h) están delineados por líneas verticales. La curva de línea punteada señala los valores asíntóticos promedio de 2-h de actividad de ondas lentas calculados por episodios de sueño no-MOR (Trachsel et al., 1988). Para cada curva, el primer valor del periodo de luz está definido como 100%. (Tomado de Borbély y cols., 1988).

de reconversión de la serotonina, no se encuentra afectada.

Rechtschaffen y su grupo, (1983, 1989; Bergmann y cols., 1989) diseñaron en ratas un modelo de privación de sueño de largo plazo en el cual determinan los estados del sueño a través de un programa empleado por computadora. En este modelo, la condición de vigilia y/o sueño de ondas lentas activa el movimiento de un disco rotatorio a fin de producir privación total de sueño y/o selectiva de SMOR y de SOL (disc-over-water). Mediante este método, todas las variantes de privación provocaron la muerte de los animales, después de 20 días empleando la privación total, después de 37 días usando la privación de SMOR y después de 45 días en la privación de SOL.

Los hallazgos mas constantes en sus variantes de privación fueron la pérdida de peso, la modificación en la temperatura corporal y la patología tisular que no revelaron la causa de la muerte. Asociado al descenso en la temperatura corporal durante la privación coincidió con el momento de mayor consumo de alimento y de utilización de energía, de modo que la muerte de los animales privados de sueño se debe a una alteración en el mecanismo de retención de calor. Por consiguiente, los cambios más importantes por efecto de la privación de sueño son la alteración en el metabolismo energético y en los mecanismos termorregulatorios (Bergmann y cols., 1989). Las técnicas empleadas para inducir privación de sueño intentan atenuar los efectos colaterales del empleo de la locomoción forzada. Por medio del método de "manipulación suave" (Alföldi y cols., 1990; Feinberg y Campbell, 1993) fue demostrado que la regulación homeostática del sueño, está presente a edades tempranas del desarrollo de roedores.

Tal evidencia fue encontrada al privar de sueño durante 2 horas, a un grupo de ratas de 24 días de edad y a otro grupo de 30 días de edad durante 6 horas, situación que causó un aumento de sueño No-MOR y un "rebote" compensatorio del sueño MOR durante el periodo de recuperación (Alföldi y cols., 1990). Este método también se ha empleado en ratas adultas (Feinberg y Campbell, 1993; Feinberg y March, 1995), donde la amplitud de la actividad delta en la fase de oscuridad está reducida en la primera transición de luz a oscuridad (L/O) después de un periodo de privación total de sueño. A ésta situación se le conoce como "rebote negativo" de la actividad delta, que consiste en la expresión de actividad delta (sueño NMOR) por debajo de la normal, que aparece de manera constante después de las primeras 12 horas de recuperación de sueño siguientes a la privación total de sueño. Esta depresión de la producción

de delta sucede aunque la rata haya perdido poco delta durante el periodo de privación. De acuerdo a este hallazgo, Feinberg considera que el rebote negativo de delta es una respuesta no homeostática y patológica a la privación total de sueño.

Por otro lado, la determinación bioquímica ha mostrado un aumento significativo en la relación 5-HIAA/5-HT en la Cx frontal, el hipocampo, el hipotálamo y el tallo cerebral, debido únicamente a la duración de la privación de sueño *per se* por manipulación suave (Asikainen y cols., 1997). Por lo tanto, la falta de sueño produce un aumento en la reconversión de la 5-HT en esas áreas. En los estudios de privación total de sueño, es consistente el hecho que la vigilia prolongada induce un aumento en la reconversión de 5-HT, lo cual indica que cuando la vigilia se prolonga, se mantiene un nivel de liberación elevado de 5-HT o que el permanecer en vigilia, depende de la liberación elevada de 5-HT; y durante la recuperación de sueño estos niveles disminuyen de modo repentino (Borbély y cols., 1980; Toru y cols., 1984; Portas y McCarley, 1994; Imeri y cols., 1994). La participación de la 5-HT, a través de su efecto promotor sobre los péptidos hipnogénicos hipotalámicos, ha sido una de las interpretaciones para explicar la regulación del rebote de sueño (Chastrette y cols., 1990). De modo que la vigilia prolongada tiene importantes implicaciones clínicas, puesto que uno de los factores que causan la depresión en los seres humanos, es la reducción en la actividad del sistema serotoninérgico (Kahn y cols., 1988; van Praag y Korf, 1971).

La presencia de factores colaterales en los métodos de privación de sueño empleados, ha motivado recientemente el empleo de sustancias cuyo efecto es prolongar la vigilia, causando la privación del sueño. Entre estas sustancias se encuentran los bloqueadores NMDA no competitivos (MK-801), la cafeína, el modafinil, la bupiriona, los bloqueadores de la recaptura de la dopamina (GBR-12909), la metamfetamina. Sin embargo, sus efectos difieren en la eficacia para promover la vigilia y en la obtención de una adecuada recuperación de sueño (NMOR).

1.1.4. Sustancias Endógenas Promotoras del Sueño

La existencia de dichas sustancias fue investigada por Legéandre y Pierón (1910), al realizar la transfusión de líquido cefalorraquídeo de perros privados de sueño a perros normales. Años después, se realizó un procedimiento similar en otros estudios de sueño empleando otras

especies animales (*Pappenheimer y cols., 1967; Monnier y Schoenenberger, 1974; Pappenheimer, 1976*), también se demostró su naturaleza peptídica (*Monnier y Hosli, 1964, Monnier y Hatt, 1971*) y su importancia para la expresión de los estados de vigilia, en particular para el sueño MOR (*Drucker-Colin y cols., 1975, 1976, 1979, 1982*); participando en la liberación de los neurotransmisores que actúan directamente sobre las estructuras nerviosas blanco. Así, según su capacidad para inducir sueño, se denominaron como: el factor inductor del sueño delta-DSIP, el factor S y la sustancia promotora del sueño-SPS. En algunos casos su nombre deriva del sitio en el cual fueron aislados, como el polipéptido intestinal vasoactivo-VIP, la colecistoquinina-8, CCK-8, la somatostatina-SS, el péptido del lóbulo intermedio-semejante a la corticotropina-CLIP, el factor liberador de la hormona de crecimiento-GHRH, la arginina-vasotocina, la insulina (*Krueger y cols., 1990; Krueger y Obal, 1994*). Además, algunas sustancias están involucradas en los procesos de nutrición de los tejidos corporales; por lo que la calidad del alimento ingerido podría afectar las características del sueño de los animales malnutridos. Un ejemplo es que la administración intravenosa de aminoácidos aumenta el sueño MOR en ratas, mientras que la nutrición insuficiente reduce la cantidad total de sueño en varias especies animales, incluyendo los seres humanos (*Danguir y Nicolaidis, 1980*). De igual manera, algunos modificadores de la respuesta inmune tienen una importante participación en los mecanismos de regulación del sueño, entre ellos están la citocinas interleucina-1 β y el interferon (IFN), y el factor de necrosis tumoral (*Shoham y cols., 1987; Krueger y cols., 1987, 1995; Opp y Krueger, 1994; Mackiewicz y cols., 1996*) quienes poseen propiedades pirogénicas y somnogénicas. Así como también el péptido muramil, la uridina, las prostaglandinas y la adenosina, entre otras (*Brown, 1995; Inoué, 1995; Hayaishi y Matsumura, 1995; Radulovacki, 1995*). En la actualidad, se considera que las sustancias endógenas participan en la inducción del sueño, a través de la modulación del inicio y el mantenimiento de los estados de sueño.

I.1.5. Regulación del ciclo de sueño y vigilia. Aspectos generales

Se conocen tres procesos básicos que fundamentan la regulación del sueño (*Borbély y Achermann, 1992*); uno *homeostático*, en donde un proceso dependiente de la vigilia y el sueño (Proceso S) aumenta la presión de sueño durante la vigilia y su disminución durante el sueño. El curso temporal de este proceso deriva de la actividad de ondas lentas del EEG, que es

considerado un indicador de la intensidad del sueño No-MOR; otro *circadiano*, que considera la existencia de un mecanismo parecido a un reloj, el cual define la alternancia de los periodos con propensión alta y baja al sueño, y que es independiente de la vigilia y el sueño previo, y otro *ultradiano* que ocurre dentro del sueño y está representado por la alternancia de los dos estados de sueño básicos, el sueño No-MOR (sueño de ondas lentas) y el sueño MOR (fig. 4).

I.1.5.1. Modelos de los ritmos circadianos del ciclo sueño/vigilia.

Sus principales propósitos son: 1) simular los fenómenos que ocurren de manera espontánea en ritmos en oscilación libre, tales como las relaciones de fase cambiantes entre el ciclo sueño/vigilia y el ritmo de temperatura, y el corrimiento del ritmo reposo-actividad en dos componentes; y 2) explicar los efectos de la luz, considerada como el sincronizador principal, sobre los parámetros de fase, amplitud y periodo de los ritmos circadianos. Los datos obtenidos en estos modelos se originan de registros de reposo-actividad, más que de registros poligráficos de sueño y vigilia. Además, estos modelos intentan describir las características generales del ritmo circadiano, en lugar del ritmo de sueño/vigilia. Los estudios de Enright (1980) y Strogatz (1986) establecieron modelos del ritmo circadiano del ciclo sueño/vigilia en humanos.

I.1.5.2. Modelos ultradianos (Ciclo sueño NO-MOR-sueño MOR)

Este tipo de modelos se basan en datos neurofisiológicos obtenidos en animales experimentales (McCarley y Hobson, 1975). Aunque los postulados anatómicos y fisiológicos originales se han modificado poco (McCarley y Massaquoi, 1992), aún permanece vigente el postulado original acerca de que “el ciclo de sueño NO-MOR-sueño MOR se genera por la interacción recíproca de dos sistemas neuronales” (aminérgico y colinérgico).

Además, ciertas estructuras son el sustrato neuroanatómico de los estados de vigilancia (Steriade, 1984, 1991; Jones, 1989, 1991; Vertes, 1990), cuyas sustancias químicas participan en el sueño (Hobson, 1989, 1992) (fig. 5). Por otro lado, los estudios electrofisiológicos, han determinado los mecanismos de descarga neuronal en estructuras consideradas de importancia para la generación y el mantenimiento de los estados de vigilancia, como lo son los núcleos del tegmento pontino: laterodorsal y pedúnculo pontino, el núcleo reticular talámico, el núcleo del tracto solitario, el de la base del cerebro y la región del hipotálamo anterior (Sakai, 1980, 1985,

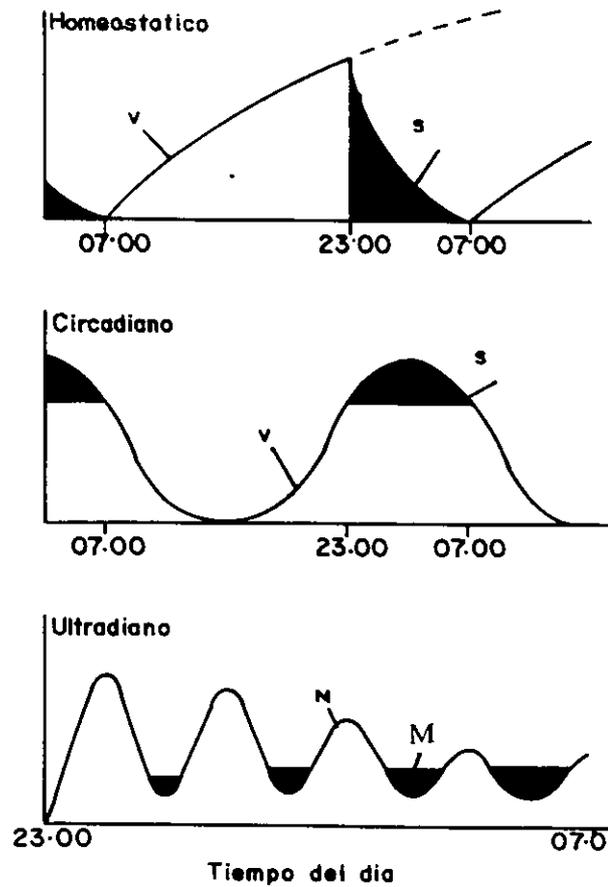


Fig. 4 Procesos fundamentales en la regulación del sueño: homeostático, circadiano y ultradiano. V, vigilia; N, sueño no-MOR; M, sueño MOR. La disminución progresiva de la intensidad del sueño No-MOR esta representada como S, en el proceso homeostático y como N en el proceso ultradiano. También en este último se indica el aumento en la duración de los episodios sucesivos del sueño MOR. (Tomado de Borbély y Achermann, 1992).

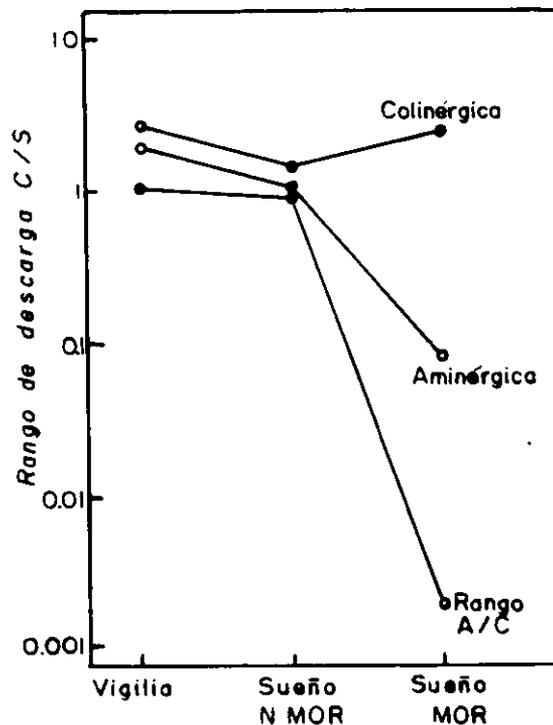


Fig. 5 Variación de neurotransmisores (rango aminérgico/colinérgico) dependiente del estado de vigilancia. Las estimaciones cuantitativas de las concentraciones del neurotransmisor aminérgico y colinérgico, se originan de los registros de actividad unitaria y por mediciones directas e indirectas de la liberación del neurotransmisor. Debido a que los valores son similares y relacionados en la vigilia y en el sueño no-MOR, pero divergentes en el sueño REM, la proporción de los dos valores amplifica la diferencia entre el sueño MOR y los otros dos estadios. Los valores de A están calculados promediando la proporción media de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas supuestas registradas por microelectrodos en el tallo cerebral de gatos. La disminución en la liberación se confirmó por estudios de voltimetría, para serotonina, en la vigilia y en el sueño MOR. Los valores de C están calculados promediando el rango promedio de neuronas corticales no identificadas. Estas estimaciones son compatibles con la medición directa de la liberación de acetilcolina de la corteza cerebral (Tomado de Hobson, 1988).

1988; Jones, 1989, 1991; Steriade, 1984, 1991; Hobson, 1989, 1992; Sallanon y cols. 1985, Vertes, 1990).

I.1.5.3. Modelos de la homeostasis del sueño y su interacción con los procesos circadianos y ultradianos.

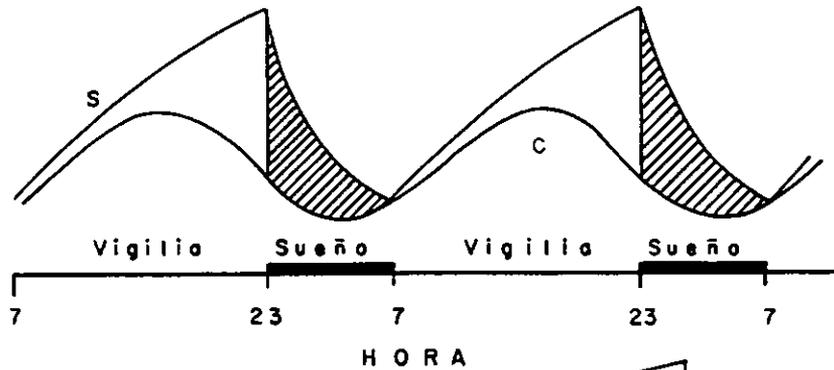
Desde los estudios de Blake y Gerard en 1937, se mencionaba que la intensidad del sueño se manifiesta por el predominio del sueño de ondas lentas en el EEG. Años después, diversos estudios establecieron una relación entre el sueño de ondas lentas y la duración de la vigilia previa (Webb y Agnew, 1971) a la cual le fue establecido un marco teórico (Feinberg, 1974). Borbély (1980), acuñó el término “homeostasis del sueño”, para caracterizar el aspecto dependiente del sueño/vigilia de la regulación del sueño y propuso el modelo de proceso doble (two-process model) para explicar la regulación del sueño en la rata (Borbély, 1982, 1982a). Este modelo establece, que un proceso homeostático S que aumenta durante la vigilia y disminuye durante el sueño interactúa con un proceso C circadiano (fig. 6). El curso temporal de la variable S, se obtuvo a partir de los estudios de la actividad de ondas lentas del EEG. Diversos aspectos de la regulación del sueño de los seres humanos fueron descritos en la versión cualitativa de este modelo (Borbély, 1982a). De manera independiente, se elaboró una versión cuantitativa (Daan y Beersma, 1984; Daan y cols., 1984), donde se realizó la estimación de la temporalidad del sueño en seres humanos para una variedad de programas fotoperiódicos. Posteriormente, surgieron otros modelos que incluyen las variaciones ultradianas de la actividad de ondas lentas (Achermann y Borbély, 1990; Achermann y cols., 1990), se realiza la simulación de los cambios del estado de VIG durante el día combinando la acción de un proceso homeostático, un proceso circadiano y un proceso de inercia del sueño (Folkard y Akerstedt, 1987, 1989, 1992; Akerstedt y Folkard, 1990).

I.1.5.4. Modelo de dos procesos (Two-process Model).

Este modelo fue determinado a partir de la observación respecto que la actividad de ondas lentas del sueño no-MOR en la rata disminuye durante un periodo de luz de 12 horas que representa el periodo de sueño diario del animal (Borbély y Neuhaus, 1979). Después de la privación de sueño se eleva la actividad de ondas lentas, lo que indica la existencia de un

MODELO DE REGULACION DE SUEÑO DE DOS PROCESOS

Ciclo de sueño y vigilia



Supresión de Sueño

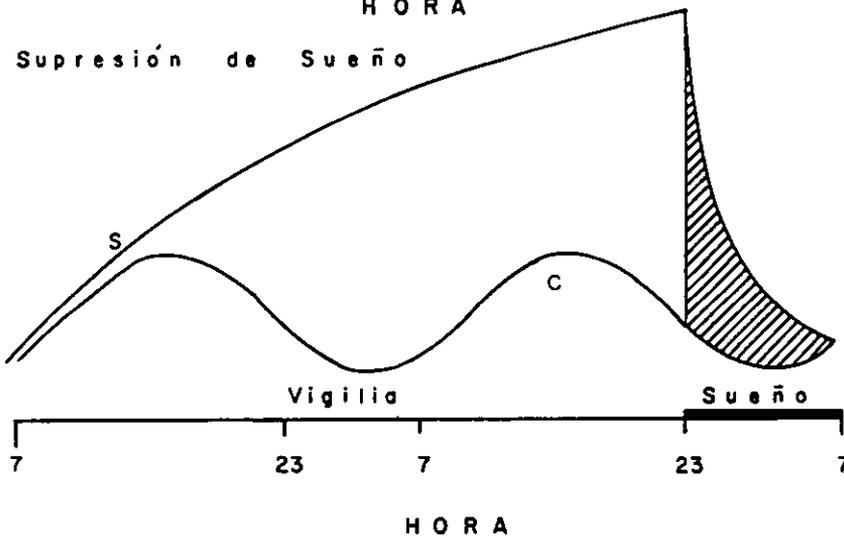


Fig. 6 Modelo de la regulación homeostática del sueño por dos procesos. Este modelo considera que el dormir acontece por la interacción del proceso S con el proceso C. El proceso S, es dependiente de las condiciones de sueño y vigilia, crece al permanecer en vigilia y desciende al dormir. El proceso C, es un proceso regido por el reloj interno, con una periodicidad diaria (circadiano), y sigue su curso independientemente del sueño y la vigilia. La función negativa de C, representada por la curva C, puede considerarse un umbral de despertar que varía con periodicidad diaria, en tanto que la "presión de sueño", corresponde a la distancia entre las curvas S y C. Cuando es suprimido el sueño, S sigue ascendiendo. El siguiente sueño reparador es más intenso pero no mucho más prolongado que el sueño ordinario. De este modo, el proceso S puede compararse con un reloj de arena, al cual se le da la vuelta al conciliar el sueño y al despertar, en tanto que las oscilaciones de proceso C, independientes de sueño y vigilia, corresponden a las vueltas de las manecillas de un reloj (Tomado de Borbély, 1993).

proceso regulado de manera homeostática (**fig. 6**). Por otro lado, la evidencia que el sueño está ligado a un oscilador circadiano (*Borbély y Neuhaus, 1979*), se analizó cuando se creó una situación de “conflicto” entre la homeostasis del sueño y la tendencia innata de la rata a permanecer despierta y activa durante el periodo de oscuridad. Al permitir coincidir el periodo de recuperación (posterior a 24 horas de privación de sueño) con el inicio del periodo de oscuridad, la actividad de ondas lentas de las ratas no sólo mostró un pico inicial sino también un rebote retardado después del inicio de la luz. Para determinar el papel del núcleo supraquiasmático en el ritmo circadiano del sueño y la vigilia, se realizaron lesiones en esta estructura y se analizaron los estados de vigilancia en ratas. Las ratas lesionadas mostraron diferencias porcentuales en el SOL y en el sueño MOR entre las horas de luz y de oscuridad bajo un ciclo LO 12:12 horas, suprimiendo las manifestaciones conductuales y electrofisiológicas del ritmo circadiano del sueño y la vigilia (*Ibuka y Kawamura, 1975; Coindet y cols., 1975; Eastman y cols., 1984*). Dada la participación de los aspectos homeostático y circadiano en la regulación del sueño en la rata (*Tobler y cols., 1983*), cuando se registra el ritmo de sueño/vigilia en ratas con lesión de los núcleo supraquiasmáticos también se produce una situación de arritmia. Aún cuando el ritmo circadiano del sueño/vigilia se encuentre alterado, se observa un aumento en la actividad de ondas lentas y del sueño MOR durante la recuperación de la privación de sueño, de manera que no es necesario un ritmo circadiano intacto para la expresión de la homeostasis del sueño en la rata. Además, se ha demostrado que la privación de sueño por locomoción forzada no afecta el periodo o la fase del ritmo circadiano de actividad/reposo en oscilación libre (*Beersma y cols., 1987; Borbély, 1982*). En la rata el modelo de la propensión del sueño está determinado por dos aspectos (*Borbély, 1982*), el primero de ellos es homeostático, denominado proceso S, que está en función del sueño y la vigilia, es decir su nivel disminuye exponencialmente durante el sueño y aumenta durante la vigilia (**fig. 6**). Sul rango de descenso, se estimó a partir de los valores de densidad de potencia electroencefalográfica de la actividad de ondas lentas, obtenido en un registro de sueño normal y otro durante la recuperación posterior al alargamiento de la vigilia. El rango de ascenso del proceso S, se obtuvo al intercalar los valores de la actividad de ondas lentas al inicio y al término de los periodos de sueño. El segundo aspecto de la regulación es el circadiano, denominado proceso C, que es independiente del sueño y la vigilia. La propensión circadiana de

sueño es más elevada en las primeras horas de la mañana y más baja por la tarde. El proceso C, está representado por la función seno que modula un umbral definido por el término del sueño (Borbély, 1982; Daan y cols., 1984).

I.2. ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL

Se sabe que el electroencefalograma (EEG) permite la medición de los cambios de voltaje de la actividad eléctrica cerebral, que varían en el curso del tiempo. Estas modificaciones reflejan la suma de las fluctuaciones de los potenciales post-sinápticos excitatorios e inhibitorios de las células piramidales de la corteza cerebral, es decir los flujos de corriente extracelular asociados con tal actividad post-sináptica (Martin, 1991).

El estudio del EEG como parámetro funcional normal, es útil para investigar las modificaciones patológicas y aquellas debidas a factores externos e internos, no obstante que su patrón espacio-temporal de actividad continua, varia de acuerdo al estado conductual y al área cerebral. Al registrar el EEG, se ha encontrado un tipo de actividad sincronizada y una actividad desincronizada (Steriade y cols., 1990). La actividad sincronizada, consiste de oscilaciones de amplitud elevada cuya frecuencia es relativamente lenta. En tanto que la actividad desincronizada, posee ondas de menor amplitud y frecuencia más rápida que reemplazan a la actividad sincronizada. Se conoce que la corteza cerebral genera las ondas cerebrales registradas por el EEG convencional, sin embargo los patrones particulares que se reconocen como normal o anormal dependen, no solo de la actividad intrínseca de las neuronas corticales, sino también de sus suministros aferentes, como las estructuras subcorticales tales como el tálamo y la formación reticular del tallo cerebral (Bullock y Basar, 1988; Pedley y Traub, 1990; Steriade y cols., 1990; Vanderwolf, 1992; Buser y Rougeul-Buser, 1995; Pigarev y cols., 1997). Para la interpretación de los registros del EEG es necesario considerar diversos aspectos importantes: primero reconocer y clasificar la identidad de la forma de las ondas del EEG y su patrón temporal cuando se presentan en secuencia. En segundo lugar, disponer de un marco teórico para el análisis de las señales (métodos visuales y automatizados). En tercer lugar, con el propósito de obtener información sobre el origen del patrón EEG analizado, es necesario

considerar las características topográficas o espaciales del sitio del electrodo de acuerdo al sitio de registro. Finalmente, es indispensable reconocer los patrones espacio-temporales, ya que la ocurrencia de los patrones del EEG no pueden ser separados en tiempo y espacio (*Cooper y cols., 1980*). Para el análisis de las características rítmicas del EEG, se ha realizado la simulación de las ondas seno y sus combinaciones, cuyas propiedades son amplitud, frecuencia, fase y periodo. Uno de los tipos de análisis de la señal del EEG más empleados es la determinación del rango de repetición de la onda (frecuencia), es decir la duración de una secuencia de ondas periódicas (**fig. 7**).

I.2.1. Tipos de Actividad en el EEG

De manera general, el electroencefalograma de los seres humanos exhibe diversos tipos de actividad que varían en frecuencia y amplitud: las ondas lentas-delta (δ) oscilan entre los 0.5-4.0 Hz y de 20-200 μ V de amplitud; las ondas theta (θ) fluctúan entre 4.0-8.0 Hz y 5-100 μ V; las ondas alfa (α) tienen un rango de 8.0-13.0 Hz y de 5-10 μ V; las ondas beta (β) muestran un rango de 13.0-22.0 Hz y de 2-20 μ V; ondas de espiga o espigas de sueño, tienen un rango de 6.0-15.0 Hz y de 50-100 μ V ; las ondas gamma (γ) tiene un rango de 30.0-50.0 Hz y 2-10 μ V; los complejos K varían entre los 12.0 y 14.0 Hz (*Schmidt, 1980; Schmidt y Thews, 1989; Rosenzweig y Leiman, 1992; Cohen, 1995*).

I.2.1.1. Actividad de Ondas Lentas (Actividad δ)

Esta actividad ocurre durante el estado profundo del sueño sincronizado normal, cuando también se encuentran ondas de espigas más rápidas. Su actividad fluctúa entre los 0.5 y 4.0 Hz. En ciertos estudios experimentales, en gatos sin tálamo se encontraron suprimidas las espigas, mientras que las ondas lentas persistieron (*Villablanca, 1974*). Al analizar detalladamente los estratos de la corteza de asociación de gatos (*Calvet y cols., 1964*) y la densidad en la fuente de corriente de la corteza visual de conejos (*Petsche y cols., 1962*), se determinó que las ondas lentas de 4 Hz se generan entre las capas II-III y la capa V de la corteza cerebral. La supresión de las ondas lentas al momento del despertar, es el resultado de la acción de las neuronas colinérgicas de la base del cerebro anterior que se proyectan corticalmente (*Buzsaki y cols., 1988*). Por otro lado, se ha reportado que cuando disminuye el

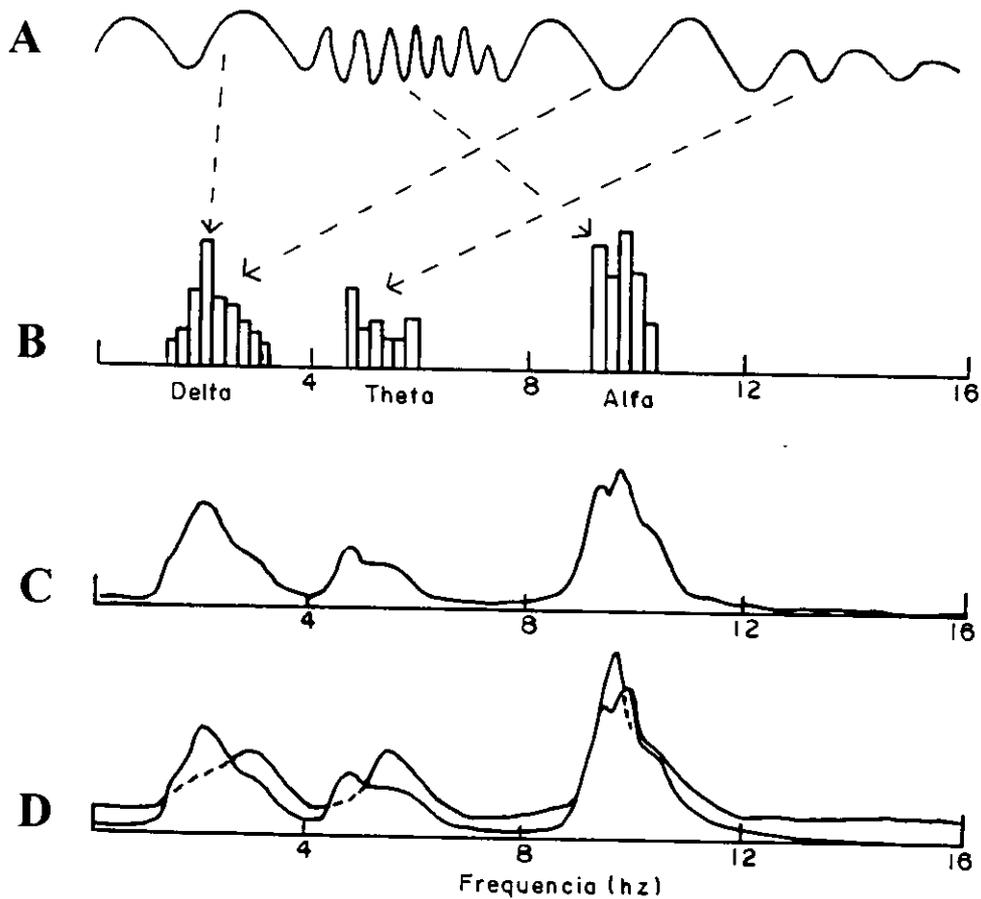


Fig. 7 Descripción de un registro de EEG simulado, que muestra las frecuencias rápidas y lentas (A). En B se indica la resolución por análisis de espectro de potencia, y en C, una versión simple. En D, se muestran secuencialmente los espectros de cuatro épocas sucesivas empleando la técnica de supresión de línea oculta. Esta asegura que ningún espectro de línea siguiente cruce un espectro marcado previamente y da la impresión de una imagen tridimensional. (Tomado de Cooper y cols., 1980).

rango de descarga de las neuronas de la base del cerebro anterior colinérgicas con proyección similar, aparecen grandes ondas lentas en el EEG de la corteza (Detari y Vanderwolf, 1987).

1.2.1.2. Actividad θ

Esta actividad predomina en el EEG registrado en el hipocampo de la mayoría de los mamíferos, pero especialmente de los roedores. Su frecuencia fluctúa entre los 4 y 7 Hz. En los mamíferos inferiores, el EEG del hipocampo tiene un rango de frecuencia mucho más amplio, y posiblemente se extiende desde los 3 y 4 Hz hasta los 10 y 12 Hz. Actualmente a esta actividad del EEG en el hipocampo, se le ha denominado como, actividad rítmica lenta (rhythmic slow activity, RSA). Sin embargo, este patrón con sus mismas características también se ha encontrado en otras estructuras límbicas corticales como la corteza entorrinal y la corteza del cíngulo. En estudios previos, se demostró que la destrucción del septum medial, provoca la desaparición de la RSA del hipocampo y de otras áreas corticales límbicas (Petsche y cols., 1962; Vinogradova y cols., 1980). Además, se sabe que las neuronas del hipocampo son capaces de producir actividad rítmica sincronizada cuando son aisladas de las entradas septales, y que el glutamato es el mediador (Puil y Carlen, 1984). De modo que para la RSA intracelular contribuyen dos importantes influencias sinápticas excitatorias: una de origen septal, mediada por la acetilcolina, y los potenciales postsinápticos excitatorios, mediados por el glutamato. Lo anterior tiene cierta relación con el hecho de que existen al menos dos tipos de RSA con sensibilidad diferente a las sustancias anticolinérgicas.

Un aspecto importante en el análisis de la actividad theta en el hipocampo, es que se presenta, tanto en la vigilia como en el sueño MOR o paradójico (Monmaur y cols., 1979). Sin embargo, son distintos los mecanismos que generan y regulan los sustratos anatómo-funcionales de la vigilia y el sueño MOR (Monmaur y cols. 1979; Vertes, 1990; Steriade, 1991; Llinás y Paré, 1991). Por otro lado, el rango de frecuencia de la actividad theta experimenta modificaciones desde el nacimiento hasta los 30 días de edad de las ratas, en la cual la actividad theta no difiere en su rango de frecuencia con el animal adulto (Cavoy y Delacour, 1981). Por esta razón, a la actividad theta del sueño se le ha considerado como un indicador adecuado de la maduración cerebral.

I.2.1.3. Actividad α

Esta actividad se presenta durante la vigilia en los sujetos cuando cierran los ojos y desaparece cuando los abren. Su rango de frecuencia fluctúa entre los 8 y 13 Hz. Se puede obtener a partir de registros en la corteza occipital. Se ha encontrado que aumenta este ritmo durante pruebas de atención (Ray y Cole, 1985) y se distribuye en las vías cortico-talámicas. Puede registrarse, también en el núcleo geniculado lateral (tálamo visual) (Lopes da Silva y cols. 1973). Se genera en la corteza visual, en las dendritas basales y los somas de las neuronas piramidales de las capas IV y V (Lopes da Silva y Storm van Leeuwen, 1977), en áreas cerebrales relativamente pequeñas.

I.2.1.4. Actividad β

Se presenta en situaciones de creciente alerta. Son potenciales EEG rápidos (mayores de 30 Hz). Este tipo de ondas se han obtenido al registrar gatos en condiciones experimentales que podrían calificarse como "situaciones de acecho", donde aparecen oscilaciones de alta frecuencia (35-45 Hz) en dos sitios corticales o áreas motoras y parietales de asociación (Rougeul-Buser y cols., 1983; Bouyer y cols., 1987).

I.2.1.5. Actividad de Ondas en Espiga

Es una onda transitoria, distinguida claramente de la actividad circundante, con un pico y una duración de 20 a 70 ms (por ej., 1/50 a 1/14 s) aproximadamente. El componente inicial es normalmente de superficie negativa y su amplitud es variable. Representan la transición de la vigilia al sueño. Oscilan entre los 7 y 14 Hz, agrupadas en secuencias que duran 1.2 a 2.0 segundos y que tienen una recurrencia periódica con un ritmo lento de 0.1 a 0.2 Hz. Se pueden obtener en amplias zonas de la corteza en animales que duermen de manera normal, o durante el sueño inducido por la administración de barbitúricos (Steriade y Deschenes, 1984). A las neuronas del núcleo reticular talámico se les ha considerado como las generadoras de las oscilaciones de las espigas, debido a que cuando se desconectan sus fuentes de entrada -el tálamo y la corteza cerebral- se observan espigas focales y ráfagas rítmicas de espigas (Steriade y cols., 1987a). También se sabe que las neuronas de la base del cerebro anterior proyectan sus axones hacia el núcleo reticular talámico (Levey y cols., 1987; Steriade y cols., 1987b; Parent y

cols., 1988). Estas proyecciones son parcialmente colinérgicas y GABAérgicas. Ambos neurotransmisores inhiben a las células GABAérgicas del núcleo reticular talámico. De este modo, cualquier aumento en la actividad de las neuronas de la base del cerebro anterior (como ocurre al despertar) inhibe la generación de las espigas. La lesión en esta misma área, produce un aumento en la incidencia de la actividad de espigas (*Buzsaki y cols., 1988*).

I.2.2. Análisis de Frecuencias del EEG

El análisis visual de los registros electrográficos de los estados de vigilancia en animales experimentales ha permitido establecer las características y el patrón temporal del sueño en los mamíferos (*Jouvet-Mounier y cols., 1970; Timo-Iaria y cols., 1970; Rosenberg y cols., 1976*). No obstante, el empleo de la técnica del análisis espectral del EEG, lo evalúa de manera directa, independientemente de los estados del sueño (*Young y cols., 1978; Depoortere, 1980; Borbély y cols., 1981; Depoortere y Granger, 1985; Grasing y Szeto, 1992*).

Esta técnica de análisis del EEG consiste, en que la actividad electroencefalográfica se manifiesta por ondas continuas de amplitud y frecuencia diferente, por lo que el rango de repetición de cada tipo de onda (frecuencia) es cuantificable en la señal del EEG. La expresión de estos patrones rítmicos del EEG puede ser simulada por la suma de los componentes del tipo seno. Al proceso inverso de separar la señal del EEG compleja en sus componentes de frecuencia se le conoce como análisis espectral o de frecuencia (*Cooper y cols., 1980*) (**fig. 7**).

El espectro de potencias del EEG durante diferentes estados de alerta, ha sido caracterizado en el ECoG de los roedores (*Young y cols., 1978*). Durante la vigilia, el EEG presenta ondas de frecuencia elevada y amplitud relativamente baja; durante el sueño lento, exhibe ondas de frecuencia baja y amplitud elevada principalmente. Durante el sueño MOR, predominan las ondas de 6 a 9 Hz (ondas theta). Adicionalmente, el sueño lento estuvo asociado con una mayor potencia espectral total respecto a la potencia encontrada en el sueño MOR y la vigilia; ésta posee una menor potencia total que el sueño lento y el sueño MOR.

De manera semejante, se analizó la señal del EEG en tres distintos estados conductuales de la rata, en términos de densidad espectral (*Etevenon y Gianella, 1980*). La conducta de la rata despierta presentó un componente lento más prominente en 5.5 Hz y amplitud baja, acumulada en un rango de frecuencias rápidas beta. El SOL presentó una tendencia de disminución lineal

que comenzó en un valor mayor en el rango bajo de frecuencias. En tanto que el sueño paradójico presentó una actividad notable alrededor de los 7 Hz, que corresponde al ritmo theta del hipocampo.

Mediante el análisis de otras variables del EEG conocidas como los parámetros de Horst (actividad, movilidad y complejidad), ha sido posible diferenciar 6 parámetros de los estados de vigilancia: vigilia activa y quieta, sueño ligero y sueño de ondas lentas, sueño paradójico y las espigas de sueño paradójico (*Kleinlogel, 1990*). Los parámetros de Horst se obtienen a partir del promedio del espectro completo de potencia entre los 1 y 32 Hz. Su uso ahorra espacio y tiempo durante el almacenamiento y análisis por computadora.

En cuanto al dominio de las frecuencias, el empleo de la rutina de la transformada rápida de Fourier (FFT) para la obtención del espectro de potencias del EEG, ha permitido describir la variación diurna de diversos tipos de actividad del EEG de ratas adultas, sin identificar los estados específicos del sueño (*Grasing y Szeto, 1992*) (**fig. 8**). En este estudio, se destaca que la expresión de las potencias relativas es de mayor utilidad para demostrar la variación diurna, comparada con el empleo de la potencia absoluta. También es más conveniente su determinación debido a la diferencia entre individuos encontrada al emplear las potencias absolutas.

El nivel de actividad theta máxima al inicio del periodo de oscuridad y mínima al inicio del periodo de luz. Mientras que la actividad de ondas lentas o delta tiene su valor máximo al inicio del periodo de luz o reposo y una tendencia descendente constante a lo largo de este periodo (como lo presentan tanto los roedores y los seres humanos) y el mínimo al inicio del periodo de oscuridad. De acuerdo a este estudio, los cambios en los espectros de potencia del EEG en ciertas circunstancias son más sensibles a los efectos experimentales que los patrones poligráficos del estado conductual de sueño en ciertos momentos.

Recientemente, se demostró que los cambios en la actividad del EEG cortical asociados a los cambios en la vigilancia, son altamente independientes en las diversas especies (*Lancel, 1993*). Durante el sueño NMOR, el EEG está caracterizado por la ocurrencia de ondas lentas y espigas, que al evaluarse con el análisis espectral mostraron densidades de potencia elevada en los rangos de frecuencia delta (0.5-4.0 Hz) y sigma (11-14 Hz) en varias especies (humanos, ratas, hamsters, gatos y conejos). Durante el sueño MOR, el EEG cortical consta de señales de

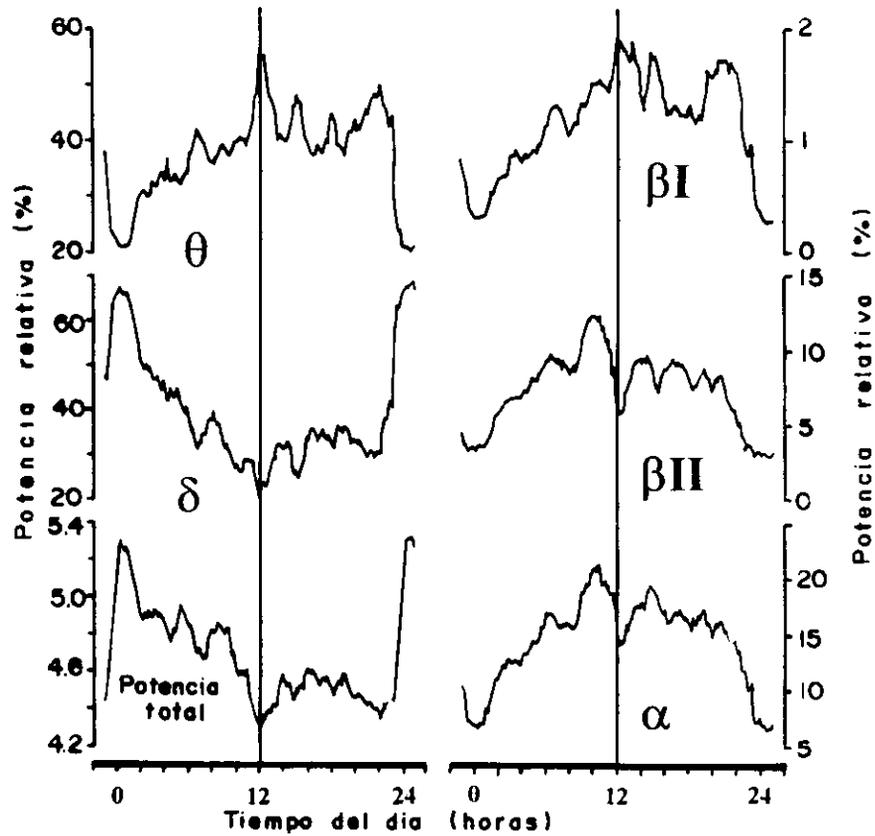


Fig. 8 Patrón diurno de las bandas de frecuencia (expresado en potencia relativa) analizadas en el EEG cortical de la rata, que derivan de espectros que fueron promediados para cada hora. La potencia total se calculó como promedio de *log* de la potencia total para cada época de cuatro segundos libre de artefactos sobre un periodo de una hora (promedios de grupo $n=5$). θ , actividad theta; δ , actividad delta; βI , actividad beta I; βII , actividad beta II; α , actividad alfa (Tomada de Grasing y Szeto, 1992).

frecuencia intermedia de bajo voltaje. En los animales, en particular en los roedores, es posible registrar de varias áreas corticales una actividad theta prominente (6-9 Hz). La densidad de potencia del EEG durante el sueño MOR, es menor que durante el sueño NMOR en un rango de frecuencias mas amplio, excepto por la presencia de un posible pico de actividad theta. Durante la vigilia, el EEG cortical consiste de ondas de frecuencia intermedia a elevada, de bajo voltaje. Sin embargo, dependiendo de la conducta, del área cortical y de la especie, es posible que se presenten durante la apertura de los ojos en los seres humanos oscilaciones sincronizadas semejantes a la actividad alfa (7-12 Hz), y actividad theta durante la vigilia activa en ratas (*Lancel, 1993*).

En la mayoría de los mamíferos, la actividad del EEG dentro del sueño NMOR fluctúa considerablemente. Por ejemplo, en los seres humanos, en ratas y en hamsters, la actividad delta y theta dentro del sueño NMOR disminuye gradualmente durante el periodo predominante de sueño, por lo que se ha determinado que la actividad delta refleja la intensidad o profundidad del sueño, ya que los umbrales de la vigilia varían con el nivel de actividad delta. Al menos en estas especies, la intensidad del sueño disminuye en el curso del periodo de sueño. Contrario a la actividad delta y theta, se presentan pequeños aumentos en las densidades de potencia en las regiones de frecuencia más elevadas, al final del periodo predominante de sueño en ratas y hamsters. En la rata, la actividad delta tiende a disminuir en el curso del periodo de luz (su fase circadiana de reposo), como se mencionó previamente. La actividad delta es baja al inicio del episodio de sueño NMOR y aumenta progresivamente en el curso del mismo episodio hasta alcanzar el nivel máximo, al llegar al sueño MOR la actividad delta cae rápidamente (**fig. 9**).

Bajo condiciones normales, la densidad de potencia del EEG durante el sueño MOR no cambian de manera sistemática sobre el periodo de sueño o sobre las 24 horas. Lo que indica que, comparado con el sueño NMOR, el sueño MOR carece de una dimensión de intensidad. Aunque se pensaba que la actividad eléctrica entre las estructuras cerebrales en todos los estados de vigilancia de numerosas especies era diferente, se encontró evidencia en seres humanos (*Dijk y cols., 1990*) y en gatos (*Lancel, 1993*) respecto a que la evolución temporal de la actividad delta durante los ciclos NMOR-MOR es muy similar en los registros EEG de estructuras subcorticales y corticales. Otros aspectos del sueño se han analizado en ratas, a través del análisis de las bandas de frecuencia del EEG. Algunos estudios evalúan de manera

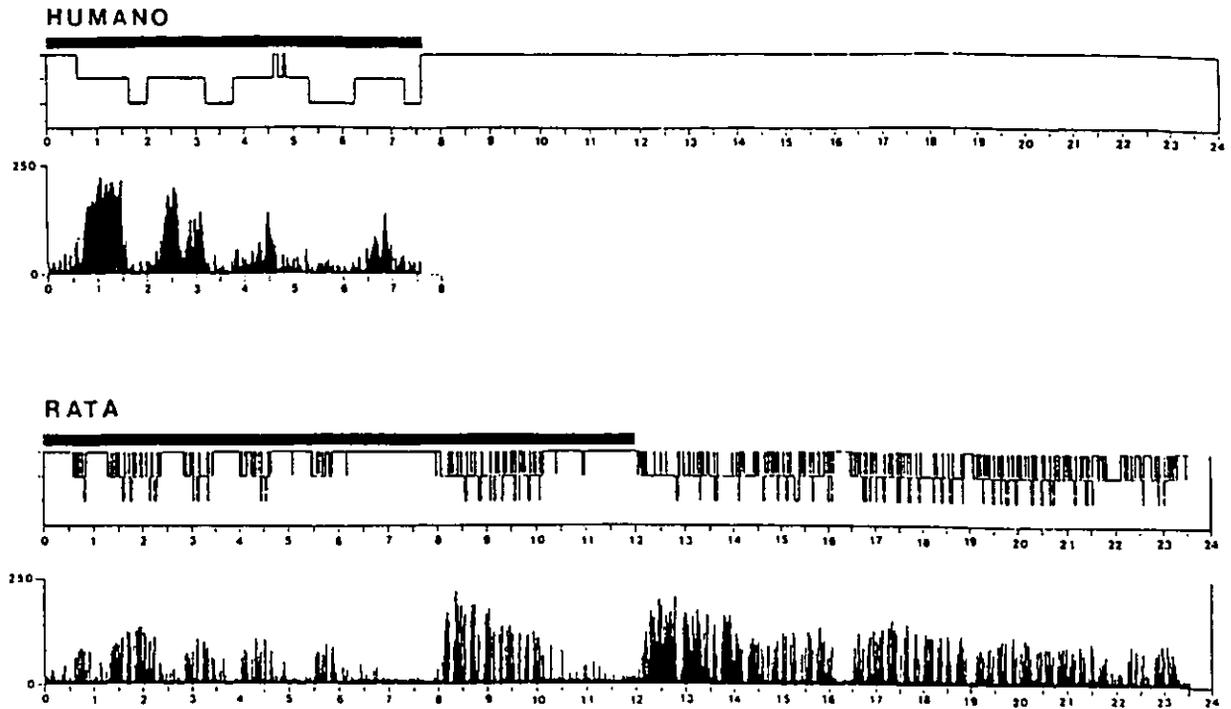


Fig. 9 Distribución de los estados de vigilancia durante 24 horas y el curso temporal de la actividad de ondas lentas del EEG (slow wave activity-SWA, 0.5-4.0 Hz) durante el sueño en un humano y durante 24 horas en la rata. Los estados de vigilancia están marcados en intervalos de 1-min, y 10-seg para el humano y la rata, respectivamente. SWA se expresa en porcentaje del SWA promedio dentro del sueño no-MOR durante el periodo completo y se marcado en intervalos de 1-min. La barra oscura ubicada en la parte superior indica el periodo con luz apagada. (Tomada de Lancel, 1993).

simultánea los estados de vigilancia y el EEG (*Bronzino y cols. 1983; Borbély y cols. 1984; Trachsel y cols. 1986, 1991; Alfoldi y cols. 1990; Kleinlogel, 1990; Franken y cols. 1991; Grasing y Szeto, 1992; Campbell y Feinberg, 1993; Lancel, 1993; Ambrosini y cols., 1994; Franken y cols., 1994; Gaztelu y cols., 1994; Bringmann y Klingberg, 1995; Dzoljic y cols., 1997*).

I.2.3. Ontogenia de la Actividad Electroencefalográfica

Al igual que en los estados del sueño, para investigar la ontogenia de los patrones EEG, se presentan las mismas dificultades (problemas técnicos para el registro del EEG en periodos largos y efectos colaterales posteriores a la separación maternal). En algunos estudios pioneros de la ontogenia de la actividad EEG, los registros se obtuvieron por electrodos colocados sobre la piel del cráneo (*Yoshii y Tsukiyama, 1951*). En esos estudios se determinó, que las ondas básicas del EEG ya están presentes del 1 al 2 día posnatal, aunque su regularidad no estuvo marcada, requiriendo de 3 semanas para alcanzar el patrón EEG adulto.

Al analizar el desarrollo del EEG, mediante la inserción de microelectrodos en la corteza cerebral, se determinó que la actividad EEG espontánea se aprecia a partir del sexto día de edad, en tanto que los componentes de frecuencia (lentos, medios, rápidos) obtenidos por análisis espectral se desarrollan en rangos diferentes (*Deza y Eidelberg, 1967*). Los componentes lentos aumentaron a partir de la segunda semana de edad, mientras que los componentes rápidos, lo hicieron a partir del término de la tercera semana. Por otra parte, se ha reportado que la actividad ECoG se desarrolla desde el quinto día posnatal y sus características consisten de ondas lentas de baja amplitud (1-15 Hz) con una frecuencia dominante de 6-8 Hz y actividad rápida entre 10-20 Hz, que aumenta gradualmente de los 7 a los 11 días (*Salas y Cintra, 1975*). Al igual que en el estudio de Gramsbergen (*1976*), en este estudio el patrón ECoG adulto fue alcanzado a los 18 días de edad. La aparición de un patrón en el EEG con amplitud elevada coincidió con la presencia entre los 10 y 13 días de edad, de un patrón con respiración regular y ausencia de movimientos (*Gramsbergen, 1976*). La aparición de un patrón de espigas (14-18 Hz) en el EEG, ocurrió a los 14 días en este mismo patrón conductual. A partir de los 14 días, se encontraron semejanzas en la aparición de un patrón conductual con respiración irregular, sacudidas continuas y ojos abiertos, con aquel de un patrón EEG regular y ocurrencia a un ritmo de 5 Hz.

Evaluando el desarrollo del ritmo theta del hipocampo durante el sueño MOR, Cavoy y Delacour (1981) mostraron que en el día 16, hay un ritmo típico de actividad theta (5.1 Hz), el cual aumento al día 29 posnatal (6.9 Hz). No obstante, la actividad theta ya no difiere del valor adulto a los 24 días de edad. Así, el ritmo theta del sueño MOR, puede considerarse como un buen indicador de la maduración cerebral, en especial del hipocampo. El análisis del espectro de potencias del EEG registrado de la corteza frontal (CxF) y el hipocampo, ha determinado que las modificaciones ontogenéticas del EEG de la corteza frontal, están circunscritas a la banda de frecuencias baja (0-4 Hz) durante el SOL, en el cual a partir de los 10 días, su potencia relativa constituye una gran proporción de la distribución de frecuencias del EEG, y que aumenta gradualmente durante el desarrollo (Bronzino y cols., 1987). En cuanto al EEG del hipocampo, los cambios ontogenéticos más significativos durante el desarrollo, se observan durante el sueño MOR, donde ocurre un aumento de la frecuencia en la cual ocurre el pico de actividad theta (4-11 Hz) entre los 14 a los 45 días de edad, disminuyendo también su calidad. El análisis de la ontogenia y la homología entre los estados de sueño estudiados de manera conductual (sueño activo y sueño quieto) con los estados del sueño electroencefalográfico (sueño MOR y SOL) estableció que las densidades de potencia delta en el SOL, adquieren los valores de la edad adulta antes que lo hagan los rangos de la potencia theta (del EEG que serán sueño activo-SA/SMOR), por lo que Frank y Heller (1997) postularon que el desarrollo del SOL precede ligeramente el desarrollo del sueño MOR. El espectro de potencia del EEG del SOL, aumenta durante el desarrollo posnatal, con incrementos en todas sus bandas a partir del día 14 de edad. No obstante, la potencia de la actividad delta en el animal de 20 días, es mayor que en un sujeto de 60 días de edad. Por otro lado, el patrón del EEG desincronizado y de actividad θ intermitente, parecido al sueño MOR, apareció entre los 12 y 14 días de edad. Las densidades de potencia espectral del EEG durante el sueño quieto-SQ/SMOR aumentan a partir del día 16. Aunque el aumento en la densidad se observó en todas las frecuencias, los aumentos más notables se encontraron en las bandas θ y sigma (11-14 Hz). Entre los 18 y 20 días de edad, se apreciaron picos muy pronunciados de actividad θ y sigma.

I.3. ASPECTOS GENERALES DE LA NUTRICION

I.3.1. *Importancia de la nutrición para el desarrollo del SNC de los mamíferos.*

Los componentes de la dieta son la influencia medio ambiental más importante para los seres vivos, ya que es necesaria para la maduración y el desarrollo funcional del sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos, aportando la energía y los nutrientes indispensables para el desarrollo de las estructuras celulares y de los sistemas metabólicos y, en consecuencia, para el desarrollo adecuado de las funciones del organismo (*Rassin, 1987*).

Se sabe que cuando ciertos factores ambientales como el alcohol, las drogas, los inhalantes, la mala alimentación, etc. inciden en la etapa perinatal del desarrollo del SNC, son sumamente dañinos. (*Dobbing, 1970, 1984; Smart, 1990; FAO-OMS, 1992; Luke y Keith, 1992; Zagon y Slotkin, 1992; Brown y Pollitt, 1996; Pollitt, 1996; Chávez y cols., 1998*).

Los daños estructural, bioquímico y fisiológico que provoca la deficiencia alimenticia sobre el SNC de los seres humanos, tiene importantes repercusiones sobre sus patrones conductuales, capacidad de aprendizaje, y en general, sobre el desempeño intelectual de los sujetos (*FAO-OMS, 1992; Pollitt, 1996; Brown y Pollitt, 1996*). Este tipo de estudios adquiere mayor trascendencia, cuando se evalúan en las distintas etapas del desarrollo temprano, cuando aún no se ha completado el sustrato neural indispensable para el desarrollo adecuado de las funciones corporales. Sin embargo, para los estudios de malnutrición en poblaciones humanas en riesgo, es conveniente la delimitación de las variables extranutricionales.

La alternativa a esta situación, es el empleo de modelos animales. El uso de éstos ha permitido controlar diversas variables extranutricionales y analizar funciones biológicas en estructuras homólogas, de manera que su empleo está plenamente justificado (*Galler y Kanis, 1987*). A pesar de que existen diferencias entre especies, es probable que los mecanismos cerebrales que determinan las funciones sean semejantes. De modo que los estudios de malnutrición en modelos animales son importantes, debido a que establecen los principios y los mecanismos básicos de numerosos eventos.

Desde el punto de vista fisiológico, la deficiencia de nutrientes afecta diversas funciones, entre las que se encuentra la locomoción, la conducta de ingestión de agua y de alimento, la temperatura corporal, el ciclo de sueño y vigilia de algunos mamíferos. Debido a la recurrencia

y a la constancia de sus componentes en condiciones normales, al ciclo de sueño y vigilia, particularmente se le ha considerado como un indicador adecuado de la integridad funcional del organismo. Motivo por el cual ha sido empleado para investigar los efectos de la malnutrición sobre el SNC (*Morgane y cols., 1972, 1978; 1993*). Tanto los estados de vigilancia (vigilia, sueño de ondas lentas y sueño de movimientos oculares rápidos) como los diversos tipos de actividad electroencefalográfica representan grados variables de alerta en los sujetos. Su recurrencia fluctúa a lo largo de un patrón temporal de 24 horas (LO 12:12h). Resulta de interés saber si las alteraciones en diversas pruebas conductuales debidas a la malnutrición hipoproteínica reportadas en estudios previos, podrían estar asociadas a las modificaciones en el patrón temporal de los estados de vigilancia, y de los tipos de actividad electroencefalográfica de los sujetos malnutridos. Las repercusiones son mayores si la deficiencia alimenticia sucede en las etapas pre y/o posnatal del desarrollo.

1.3.2. Aporte insuficiente de nutrimentos . Conceptos

En los seres humanos, se han empleado los términos “marasmo” y “kwashiorkor” para describir una situación de ingestión insuficiente de proteínas y carbohidratos en la dieta (marasmo) y a la ingestión extremadamente insuficiente de proteínas en la dieta (kwashiorkor). El término "malnutrición" o "mala nutrición" comprende todas las formas de nutrición alterada, particularmente la ingestión desbalanceada de alimento. Este término, comprende tanto una situación de reducción general de la ingestión calórica de proteínas, carbohidratos, lípidos, elementos traza, y las vitaminas (undernutrition), como también el consumo excesivo de ciertos nutrimentos (overnutrition) (*Dietz y Trowbridge, 1990*).

En los países de habla castellana, el término "*desnutrición*" se emplea de manera generalizada para indicar específicamente una deficiencia de alimento. Ya que a nivel mundial, la mayor parte de la literatura científica ha empleado el término *malnutrition*, en el presente estudio se empleará el término malnutrición para mencionar el aporte insuficiente de alimento o nutrimentos, en particular de proteína (ej. malnutrición hipoproteínica).

1.3.3. Desarrollo del SNC. Consideraciones generales básicas

Para determinar el tipo y la magnitud del daño en el SNC se consideran diversos aspectos. Uno

de ellos es el momento del desarrollo cerebral en que el organismo es vulnerable a ciertos factores ambientales nocivos, como la deficiencia alimenticia, alcohol, las drogas, etc. (Dobbing, 1970, 1984; Morgane y cols. 1992). A este lapso se le conoce como el "periodo crítico" o "vulnerable" del desarrollo (Dobbing, 1968, 1972, 1981).

Según Dobbing (1968, 1972, 1981) el periodo vulnerable comprende aquellos procesos del desarrollo en el SNC que pueden ser modificados por las variaciones en la dieta y a otros factores externos durante el tiempo en que sus rangos de crecimiento son más rápidos y que ocurren en la etapa posnatal de algunos mamíferos, al que denominó periodo de "crecimiento cerebral rápido". Este concepto deriva de la comparación de las ganancias de peso cerebral en la etapa perinatal de diversas especies de mamíferos, respecto al peso promedio del cerebro adulto (Dobbing, 1970) (fig. 10). Representa también la velocidad máxima de crecimiento cerebral, donde ocurren un gran número de procesos anatómicos, fisiológicos, y neuroquímicos que lo fundamentan y que son activos. Este concepto permitió clasificar como especies "precoces", "altriciales" y "perinatales" a diversas especies de mamíferos, de acuerdo a la etapa perinatal donde sucede su mayor crecimiento cerebral. Se conoce como especies "precoces", a aquellas que tienen su crecimiento cerebral principalmente en la etapa prenatal; "altriciales" a las especies cuyo crecimiento cerebral ocurre en la etapa posnatal, y "perinatales" a quienes presentan este crecimiento en ambas etapas del desarrollo. Por muchos años, esta clasificación ha permitido determinar la magnitud del daño causado por ciertos efectos nocivos, como los inhalantes, el alcohol, las drogas, la malnutrición, etc. y ha tenido gran utilidad en los estudios de malnutrición experimental.

Sin embargo, de acuerdo a Smart (1990) y Morgane y cols. (1993), el concepto de Dobbing no incluye fenómenos importantes que ocurren prenatalmente tales como la neurogénesis, la gliogénesis, la migración, la sinaptogénesis y la diferenciación celular (fig. 11). Aunque las curvas de la velocidad del crecimiento cerebral posnatal representan un periodo muy pequeño y dramático (cambio en peso), no incluye otros procesos que son críticos y susceptibles al daño por la malnutrición. Establecieron que durante el desarrollo pre y posnatal temprano, el cerebro es vulnerable a los efectos de la malnutrición, de manera que además del "periodo de rápido crecimiento cerebral o periodo vulnerable" definido por Dobbing, consideraron que existen periodos críticos significativos de desarrollo cerebral para cada área o estructura del SNC. De

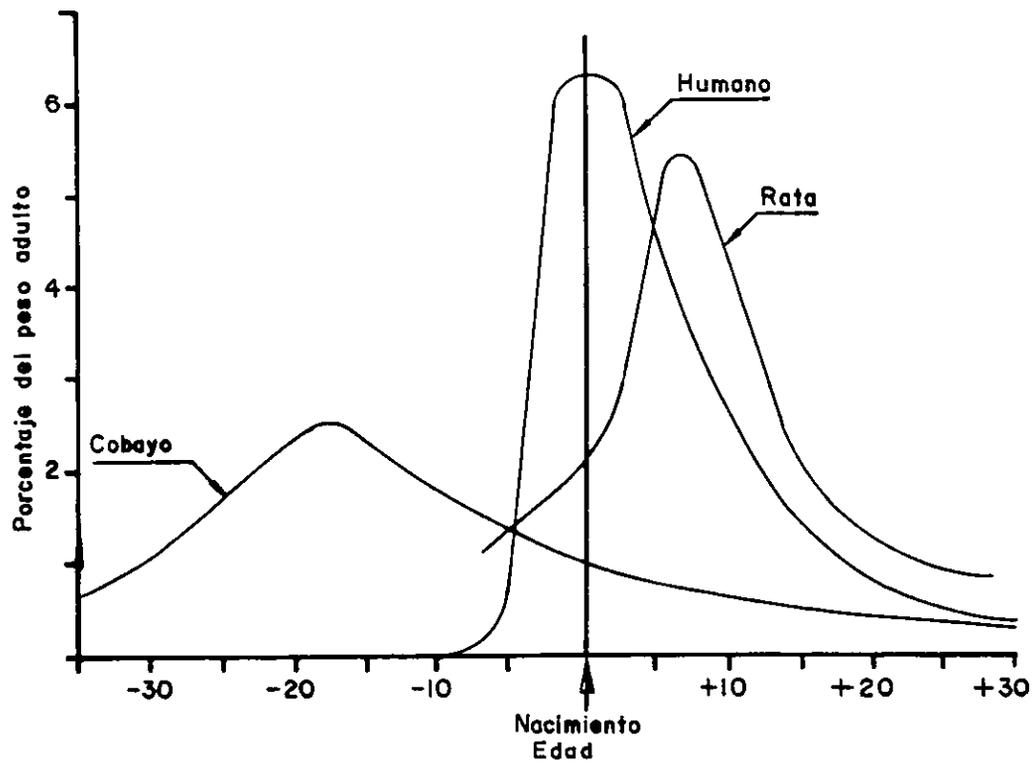


Fig. 10 Porcentaje de ganancia de peso cerebral en la etapa pre y posnatal en tres especies respecto al peso cerebral del adulto. Las curvas resultantes delimitan la existencia de especies que exhiben su crecimiento cerebral principalmente en la etapa prenatal, especies precoces (cobayo); en la etapa posnatal, especies altriciales (rata) y en ambos periodos (en seres humanos). La escala de edad es arbitraria dependiendo de la duración de la gestación de cada especie (Tomada de Dobbing, 1970; Dobbing y Sands, 1979).

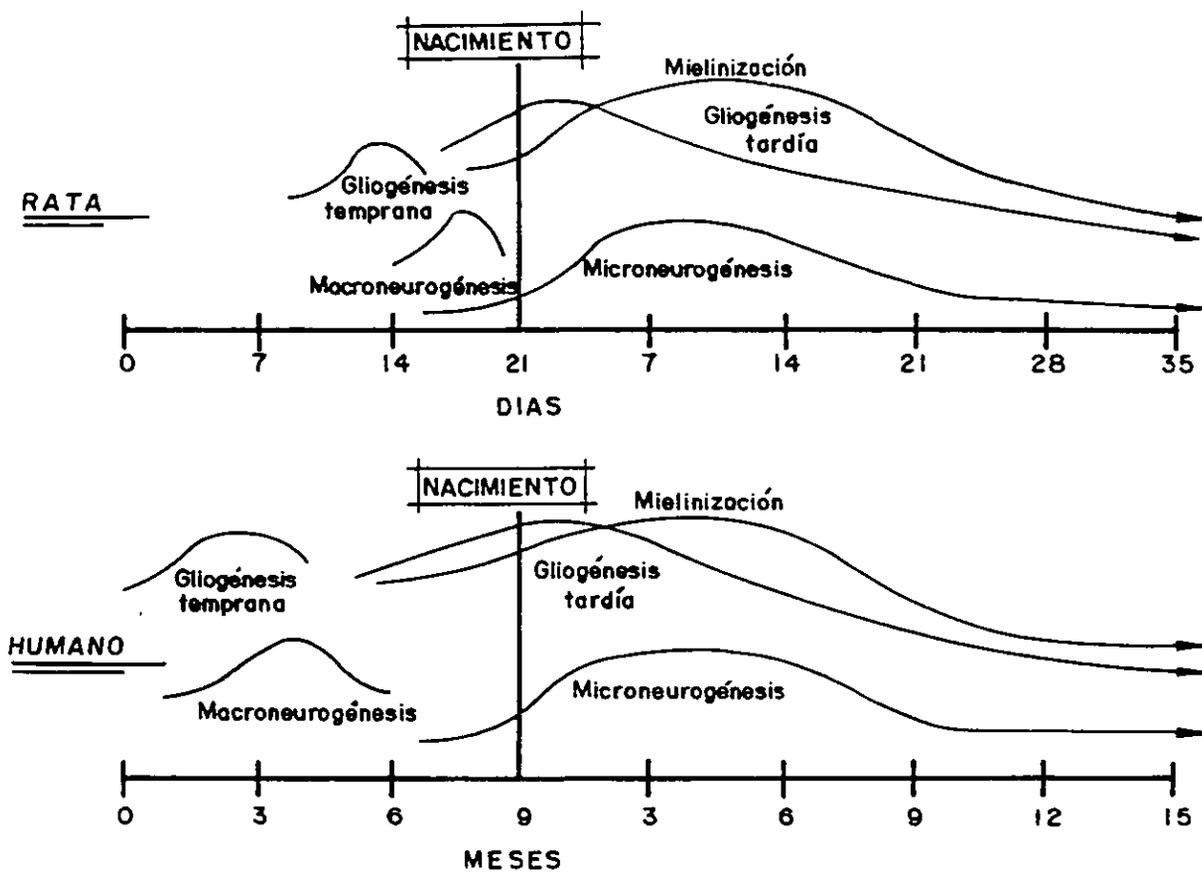


Fig. 11 Principales eventos durante el desarrollo cerebral de la rata y en el humano. Los eventos del desarrollo se indican respecto al nacimiento, proporcionando así la información de los lapsos de vulnerabilidad relacionados a los eventos de maduración específicos siguientes a los daños pre y posnatales. Las flechas en las curvas de mielinización, la gliogénesis tardía, y la microneurogénesis indican su continuación durante los periodos posnatales extendidos. (Tomado de Morgane y cols., 1993).

este modo, tanto el periodo de gestación como el periodo posnatal temprano representan un lapso continuo de vulnerabilidad a los daños (*Herschkowitz y Rossi, 1972*).

A la ocurrencia en diferentes momentos del desarrollo perinatal de la neurogénesis, la migración neuronal, la diferenciación y la formación de los circuitos neuronales, en las diversas estructuras del SNC se le denomina "heterocronía". Este evento ocurre en las distintas estructuras del SNC y es una característica importante para evaluar los daños por malnutrición perinatal.

Por consiguiente, la influencia de la deficiencia alimenticia sobre el SNC depende del momento en el curso del desarrollo pre y posnatal del cerebro en que el desbalance tiene lugar, del tipo y duración de la deficiencia, y del grado o severidad del mismo (*Dobbing, 1990; Smart, 1990; Morgane y cols. 1993*).

1.3.4. Importancia de las Proteínas para los Estados de Vigilancia

En la actualidad, es importante analizar la influencia del aporte alimenticio insuficiente durante las etapas del desarrollo temprano de los individuos, ya que afecta particularmente el desarrollo cerebral y la capacidad del organismo para interactuar y afrontar las condiciones existentes en el medio ambiente. La importancia del estudio, radica en los efectos permanentes que se producen cuando existe una deficiencia severa, que desde el punto de vista conductual se expresa como un deterioro en las funciones mentales.

Se sabe que todos los componentes alimenticios de la dieta, en cierta medida son importantes para la maduración del SNC, no obstante las proteínas parecen ser el componente crucial para el desarrollo de las funciones cerebrales. Al respecto, se ha establecido que muchos aminoácidos son precursores de las enzimas, de hormonas peptídicas y de los neurotransmisores, y en ciertos casos, ellos mismos son neurotransmisores y precursores de las proteínas estructurales que son esenciales para el crecimiento de los tejidos corporales, incluyendo el cerebro (*Rassin, 1987*). Asimismo, se ha demostrado que las proteínas y los polipéptidos son productos secretorios de muchos tipos de células (extracelulares), que incluyen a las neuronas y al sistema nervioso periférico.

El empleo de la técnica de "push-pull" permitió, en diversos experimentos, la colección de perfusados del cerebro de animales: gatos, conejos, etc., para posteriormente determinar las

concentraciones de numerosas sustancias, entre ellas las proteínas. En estudios previos, se estableció que los estados de vigilancia dependen de un suministro adecuado en calidad y cantidad de proteínas (*Oswald, 1969*) y de la reserva de lípidos (*Danguir y Nicolaidis, 1979*).

Respecto a las proteínas en particular, el uso simultáneo de la técnica de “push-pull” y los registros electroencefalográficos, permitieron correlacionar ciertos eventos bioquímicos con los estados fisiológicos. El empleo de ambas técnicas permitió a Drucker-Colin y cols. (*1975, 1976*) establecer que los niveles de proteínas en perfusados colectados del área de la formación reticular mesencefálica (MRF) y de hipocampo de gatos, varían en manera cíclica, y además, que los niveles máximos de proteínas corresponden a los periodos de mayor porcentaje de tiempo en sueño MOR, en comparación con la vigilia.

Esta dependencia de la síntesis de proteínas por parte del sueño MOR en especial, fue demostrada también en respuesta a la administración de inhibidores de la síntesis de proteínas (cloramfenicol y anisomicina) (*Drucker-Colin y cols., 1979, 1982*). Los inhibidores de la síntesis de proteína disminuyeron el tiempo total de sueño MOR tónico a expensas de la vigilia (reduciendo la frecuencia de los periodos de SMOR), sin alterar el sueño de ondas lentas. Disminuyeron además, los periodos de sueño MOR fásicos y las ráfagas fásicas de actividad multiunitaria observadas normalmente durante el SMOR. Estos hallazgos les permitió sugerir, que las moléculas de proteína podrían participar en los mecanismos que disparan el sueño MOR.

Por otro lado, diversos estudios han establecido una relación importante entre los mecanismos de generación y control del sueño MOR, con los procesos de consolidación de la memoria (*Fishbein y Gutwein, 1977; Hennevin y Leconte, 1977; Hars y cols., 1985; Hars y Hennevin, 1987; Barinaga, 1994; Bramham y cols., 1994; Wilson y McNaughton, 1994; Winson, 1997*). Dado que la deficiencia de proteínas pre y/o posnatal reduce el porcentaje de sueño MOR en animales y seres humanos (**tabla I y III**), quizás las alteraciones encontradas en este estado del sueño repercutirán en los procesos de memoria y aprendizaje.

Sabemos que el sueño MOR exhibe un ritmo circadiano durante un programa de LO de 24 h, en donde la cantidad y calidad del sueño MOR difiere de acuerdo a la fase del ciclo LO en que se encuentre el sujeto. Resulta de interés conocer la influencia de la deficiencia de proteína sobre el patrón temporal del sueño MOR en particular, y sobre otros estados de vigilancia,

TABLA I

CAMBIOS EN LOS PARAMETROS DEL SUEÑO EN ROEDORES ASOCIADOS A LA MALNUTRICION

OBSERVACION	METODOLOGIA	RATAS	REFERENCIA
*↓50% SMOR (a los 8 días del periodo de restricción) *↓SOL ↑VIG *↑SMOR	Restricción de alimento (6-11 días). Registro del EEG 3 horas FL. Restitución alimenticia	SD machos	Jacobs y McGinty, 1971
*Acortamiento de episodios de SOL y SMOR. (durante la FO) *↓magnitud de la diferencia entre LO en TTS y SOL. *Patrón bimodal de distribución 24 h del sueño. Picos en FL y FO. *Periodicidad 12 h dominante en SOL y SMOR	Restricción total de alimento (RTA) (3 días). Restricción de alimento (2 horas) al inicio de FL, durante 3 semanas	SD machos, adultos SD machos, adultas	Borbély, 1977 Usui et al., 1982
*↑duración de SMOR (en la FL) *↓duración de SOL y VIG (en FO) *↓ número de ciclos de sueño completos	Separación parcial de la camada (12 horas) durante 1-23 días posnatales	Wistar machos, adultos	Salas et al., 1983
*TTS, acortamiento ↓SOL y SMOR	Malnutrición hipoproteínica, posnatal durante 1-40 días	Hembras, 70 días	Benesová y Dyntarová, 1975
*↓SMOR ↑frecuencia despertar, duración irregular de sueño	Malnutrición hipoproteínica con dieta 8% proteína, pre y posnatal	Adultas	Drucker-Colin et al., 1976
*SMOR modificación de la distribución temporal (propensión ↑ en la FO)	Malnutrición hipoproteínica con dieta 8% proteína, pre y posnatal	SD, 70-140 días	Forbes et al., 1977
↑ Amplitud del Ritmo Circádico y retardo en las acrofases de los estados vigilancia en oscuridad continua	Malnutrición hipoproteínica con dieta 8%, pre y posnatal	SD machos. 60, 120 y 220 días	Cintra et al., 1988
↑SOL (26.5%) ↓SMOR(150%)	Malnutrición hipoproteínica prenatal, con dieta 6% proteína	SD, 90-120 días	Datta et al., 1998.

SMOR, sueño de movimientos oculares rápidos; SOL, sueño de ondas lentas; VIG, vigilia; TTS, tiempo total de sueño; FO, fase de oscuridad; FL, fase de luz; LO, luz-oscuridad; SD, Sprague-Dawley.

TABLA II

MODIFICACIONES EN LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL DE ROEDORES ASOCIADAS A LA MALNUTRICION

OBSERVACIONES	METODOLOGIA	RATAS	REFERENCIA
*Acortamiento de las latencias (en los 4 componentes del potencial provocado)	Separación parcial de la camada (12 horas), rango 5-10 días de edad	Wistar, 10-45 días de edad	Mourek et al., 1967
*Retraso en el desarrollo de las respuestas evocadas primarias y secundarias en la CxSS	Separación parcial de la camada (12 horas), rango 4-13 días de edad	Wistar, 5-45 días de edad	Salas y Cintra, 1973
*↑potencia en la banda theta (θ) durante el SMOR	Malnutrición hipoproteínica pre y posnatal. Dieta con 8% de proteína.	Machos, 90-120 días de edad	Bronzino et al., 1980
*↓potencia EEG en frecuencias bajas (18-22 días)	Malnutrición hipoproteínica pre y posnatal. Dieta con 8% de proteína. Análisis espectral, CxF	SD, machos	Bronzino et al., 1983
*↑potencia de la actividad theta y se torna lenta		14-18 días de edad	
*↓tiempo de SMOR y ↑VIG (14-18 días)	Malnutrición hipoproteínica pre y posnatal. Dieta con 8% de proteína. Actividad neuronal espontánea, CxF	18-22 días de edad	Stern et al., 1983
*Escasas células. de descarga rápida		SD, machos	
*Menor rango de descarga		15-250 días de edad	
*Escasas células con actividad en ráfaga y patrón irregular de descarga			
*Inhibición del cambio de frecuencia theta entre el SMOR y VIG activa	Malnutrición hipoproteínica prenatal (6/25). Dieta con 6% de proteína Registro en hipocampo	SD, adultas	Morgane et al., 1990
*↑Magnitud y duración de la inhibición mediada interneuronamente	Malnutrición hipoproteínica prenatal (6/25). Dieta con 6% de proteína. Registro en los componentes del circuito trisináptico del hipocampo. Técnica de pulsos pareados (via perforante) y medición de la amplitud de la espiga poblacional (células granulares del giro dentado).	SD, machos	Morgane et al., 1993
*↓PPSI (sin evaluar el estado conductual)		adultas, 90-150 días de edad	
*Alteración en el establecimiento y mantenimiento del potencial de largo plazo (long-term potentiation-LTP)	Malnutrición hipoproteínica prenatal (6/25). Dieta con 6% de proteína. Registro en hipocampo	SD, machos, 15 y 30 días de edad	Morgane et al., 1992

CxSS, corteza somatosensorial; CxF, corteza frontal; SMOR, sueño de movimientos oculares rápidos; VIG, vigilia

TABLA III

MODIFICACIONES EN DIVERSOS PARÁMETROS DEL SUEÑO Y EN LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL DE INFANTES ASOCIADAS A LA MALNUTRICION

OBSERVACIONES	METODOLOGIA	SUJETOS	REFERENCIA
*↓rango usual de la frecuencia de ondas lentas del EEG	Kwashiorkor, EEG CxO	Niños, de meses de edad a los 5 años	Engel, 1956
*↓SMOR *↑VIG, SOL fase I y II	Desnutrición diagnosticada de acuerdo a parámetros corporales, antropométricos	Niños, (edad, no indicada)	Drucker-Colin et al., 1976 Almeida et al., 1996
*Periodicidad del SMOR no sufre modificaciones	Desnutrición protéico-calórica Registro de sueño por 2 días	Niños, de 2 a 14 meses	Fagioli et al., 1980
*Anormalidad en la latencia interespigas (unilateral)	Kwashiorkor Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral	Niños	Bartel y Robinson, 1986
*Distribución modificada de la duración de la VIG *Sueño sostenido más largo (LSS) sufre acortamiento *La distribución temporal del LSS en la FO es menos clara *La distribución temporal del LSV (vigilia) en la FL es menos clara *Acortamiento de los ciclos ultradianos de SQ-SP *Alteración en la consolidación de la VIG y el sueño. *Mejoramiento en la organización del sueño y la vigilia	Malnutrición de etiología diversa Rehabilitación nutricional	Niños, de 6 semanas a 12 meses	Peirano et al., 1989
*Alteración en el curso temporal de la actividad EEG delta y sigma durante el SQ *No se revierten las modificaciones en la actividad delta y sigma del EEG	Malnutrición debida a una patología gastrointestinal Rehabilitación nutricional	Infantes, de 5.5- 13.5 meses Infantes, de 7.75- 14 meses	Fagioli et al., 1996

EEG, electroencefalograma; SMOR, sueño de movimientos oculares rápidos; VIG, vigilia; SOL, sueño de ondas lentas; FO, fase de obscuridad; FL, fase de luz; SQ-SP, sueño quieto-sueño paradójico; CxO, corteza occipital.

repercute en los procesos de consolidación de la memoria y el aprendizaje de los sujetos. Por lo tanto, el análisis del patrón temporal de los estados de vigiliencia y de la actividad del ECoG en condiciones malnutrición hipoproteínica tiene repercusiones sobre la conducta de los sujetos.

1.3.5. Influencia de la Malnutrición sobre los Estados de Vigiliencia y la Actividad del EEG.

Antecedentes Neurofisiológicos

Se ha investigado la influencia de diferentes esquemas de malnutrición sobre los parámetros del sueño en animales y en seres humanos (**tabla I y III**). En general, se aprecia un grave deterioro tanto de la cantidad como de la calidad de los estados de vigiliencia, que se manifiesta como la reducción en el porcentaje de SMOR, el acortamiento de los episodios de SOL y SMOR, la alteración en las latencias, etc. Asimismo, se ha encontrado que los sujetos desnutridos realizan diversos ajustes en sus estados de vigiliencia para desarrollarse en tal condición a lo largo de su ciclo de vida.

Pocos estudios han analizado en detalle el aspecto temporal de los estados de vigiliencia, durante un ciclo de LO de 24 h en animales jóvenes sometidos a malnutrición pre y/o posnatal. Menos aún, se ha analizado el efecto de la restitución nutricional posnatal sobre el patrón temporal del ciclo de sueño y vigilia. De igual manera, se ha determinado que las diversas bandas de frecuencia del EEG son susceptibles al aporte insuficiente de proteínas en la dieta durante el desarrollo perinatal (**tabla II**). No obstante, de acuerdo a los resultados reportados las alteraciones dependen del tipo de malnutrición empleada, del momento del desarrollo en que esta fue impuesta y al área analizada.

Diversos métodos electrofisiológicos, como el análisis de los potenciales evocados en sistemas sensoriales como el auditivo, sensorio-motor y visual, han aportado datos que indican la existencia de retrasos en el desarrollo de ciertos sistemas funcionales.

Debido al impacto sobre la condición humana las alteraciones conductuales encontradas en modelos animales por efecto de la malnutrición hipoproteínica, reside en la posibilidad de encontrar trastornos en los procesos de aprendizaje y la memoria de los niños malnutridos. La relación estrecha que tienen estos procesos con los estados del sueño, en especial con el sueño MOR, ha permitido abordar el estudio de los efectos de la malnutrición sobre los procesos de aprendizaje y memoria desde el punto de vista electrofisiológico. Puesto que el hipocampo es

una estructura clave para el desarrollo de estos procesos, el estudio de la circuitería del hipocampo (circuito trisináptico) en animales malnutridos perinatalmente ha aportado resultados interesantes. Al respecto, el análisis de la potenciación de largo plazo (LTP) y el desarrollo del “kindling” en el hipocampo han mostrado alteraciones en el establecimiento y en el mantenimiento de la potenciación de largo plazo y cierta dificultad para la expresión del kindling en los animales malnutridos. Tales aspectos han permitido explicar de manera parcial el deterioro en las pruebas de aprendizaje y memoria en condiciones de malnutrición. Es posible que el estudio del patrón temporal de distribución tanto del sueño MOR y SOL, como de la actividad theta en animales malnutridos, puedan aportar datos importantes acerca del deterioro en el aprendizaje y la memoria.

1.3.6. Influencia de la Malnutrición Hipoproteínica sobre el SNC

Antecedentes Neuroanatómicos, Neuroquímicos y Conductuales.

No obstante que el cerebro es el órgano más protegido del organismo ante los desbalances nutricionales, no escapa a sus efectos. En las últimas tres décadas, los efectos de la malnutrición sobre el desarrollo del SNC, se han analizado desde diversos puntos de vista: neuroanatómico, neuroquímico, electrofisiológico, y conductual. Desde el punto de vista neuroanatómico, una de las consideraciones generales acerca de los efectos de la malnutrición es, que desorganiza los procesos que suceden en la etapa perinatal del desarrollo, causando anormalidades microestructurales en el sistema nervioso.

De las alteraciones estructurales más consistentes sobre el SNC por efecto de la malnutrición, están las modificaciones en el número de neuronas, en los diversos parámetros de las dendritas (área, número, extensión), la densidad de espinas dendríticas y en la estructura de las sinápsis en diversas áreas analizadas (**tabla IV**).

De igual forma, los efectos morfométricos guardan una relación muy estrecha tanto con las alteraciones bioquímicas encontradas en los diversos sistemas de neurotransmisión, así como con las modificaciones endócrinas. Al respecto, en numerosos reportes se ha demostrado que el sistema serotoninérgico sufre alteraciones dramáticas en diversas etapas de su biosíntesis en el SNC (**tabla V**). No obstante, también se ha reportado que los sistemas colinérgico, noradrenérgico, dopaminérgico y gabaérgico, entre otros, sufren modificaciones por efecto de

TABLA IV

CAMBIOS EN LA CITOARQUITECTURA DEL SNC DE ROEDORES ASOCIADOS A LA MALNUTRICION

OBSERVACION	CONDICIONES	RATAS	REFERENCIA
*↓ Tamaño Neuronal NRT (n. reticular talámico) NSQ (n. supraquiasmático) Hipocampo/CA3	Separación temporal de las crías de la camada. Malnutrición hipoproteínica crónica. dietas 8% y 6%	Wistar (W), 12, 20 y 30 días de edad Sprague-Dawley (SD), 30, 90 y 220 días de edad	Salas et al., 1986 Escobar y Salas, 1995 Cintra et al., 1994 García-Ruiz et al., 1993
*Número de Neuronas -Neuronas ↑ ↓Céls. piramidales y granulares del hipocampo	Rehabilitación nutricional Malnutrición posnatal (inicia a los 20 días de edad)	SD, 11 y 20 días W, 6, 12 y 18 meses	Hammer Jr., 1981 Andrade et al., 1995
↓ Fascia dentada ↑ # neuronas/mm ² N. vestibular lateral, N. hipogloso., FRM (formación reticular mesencefálica)	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína Malnutrición hipoproteínica. Dieta con 8% de proteína. Embrionario (E)-8	30 días Ratas	DeBassio et al. 1994 Johnson y Yoesle, 1975
*Densidad neuronal Cx. no significativo ↑Cx	Malnutrición desde el E16-Posnatal (P) 30. Desde el nacimiento al P30	70 días de edad 30 días de edad	Bedi, 1994 Peeling y Smart, 1994
*Volumen en Areas Neurales ↓ Plexo de fibras musgosas Hipocampo	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína	SD 15, 90 y 220 días	Cintra et al., 1997
*↓ Muerte celular programada. Edades posnatales (P) P0, P7, P14.	Malnutrición hipoproteínica prenatal (2 primeras semanas). Dieta con 5% de proteína Técnica Tunnel, marca las células con el ADN fragmentado	W, 15 días embrionarios (E), día posnatal (P): 0, 7, 14, 21 y 63	Gressens et al., 1997
*Dendritas			
Area ↓NRT ↓Claustró	Separación temporal de las crías de la camada	W, 12, 20 y 30 días de edad W, 12, 20 y 40 días de edad	Salas et al., 1986 Escobar y Salas, 1995
Número de prolongaciones ↓NRT ↑Area reticular del tallo cerebral ↓Céls. piramidales del hipocampo	Restricción alimenticia pre y posnatal Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína	SD, 20 días de edad SD, 30, 90 y 220 días	Salas et al., 1986 Hammer Jr., 1981 García-Ruiz et al., 1993
↓Céls. piramidales de CA3 de hipocampo, céls. granulares del giro dentado (GD)	Malnutrición hipoproteínica posnatal. Dieta con 8% de proteína, de los 2 a 6 meses de edad Restricción alimenticia pre y posnatal	W, 8 meses de edad SD, 20 días de edad	Andrade et al., 1996 Hammer Jr., 1981
Extensión ↑Area reticular del tallo cerebral ↓hipocampo, corteza (Cx) y cerebelo	Malnutrición hipoproteínica pre y posnatal. Dieta con 8% de proteína	SD, 13, 30 y 90 días de edad	West y Kemper, 1976
*Espinas dendríticas:			
Densidad ↓hipocampo, Cx. cerebelo ↓N. reticular (gc, v, pc, po)	Malnutrición hipoproteínica pre y posnatal. Dieta con 8% de proteína Reducción de alimento, pre y posnatal	SD, 13, 30 y 90 días SD, 0 y 20 días	West y Kemper, 1976 Hammer Jr., 1981
Cambios debidos a la edad en n. del rafe dorsal (NRD) y n. locus coeruleus (NLC) ↓Céls. piramidales del stratum moleculare del hipocampo (en 3 edades) ↓Céls. piramidales del stratum radiatum del hipocampo 90 y 220 días	Malnutrición hipoproteínica pre y posnatal. Dieta con 8% de proteína Malnutrición hipoproteínica pre y posnatal. Dieta con 6% de proteína	SD, 30, 90 y 220 días SD, 15, 30, 90 y 220 días	Díaz-Cintra et al. 1981, 1984 Cintra et al., 1997
↑Céls. granulares del giro dentado del hipocampo ↑Cx entorrinal y estriado	Malnutrición hipoproteínica posnatal. Dieta con 8% de proteína, de los 2 a 6 meses de edad Malnutrición hipoproteínica posnatal. Dieta con 8% de proteína, durante 1 mes, inicio 30 días de edad	W, 8 meses SD, machos de 2 meses de edad	Andrade et al., 1996 Brock y Prasad, 1992
↓ Tallo cerebral	Reducción de alimento (prenatal) y rehabilitación durante la lactancia.	SD, 11 y 20 días	Hammer Jr. y van Martens, 1981
*Diferenciación neuronal anormal ↓ Expresión de MAP-1 P7y P14 ↑ Expresión de MAP-5 (MAP, microtubulo-associated protein)	Malnutrición hipoproteínica prenatal (2 primeras semanas). Dieta con 5% de proteína Marcaje axonal y dendrítico con MAP-1 y MAP-5 (proteína asociada a los microtubulos)	W, 15 días embrionarios (E), posnatal (P): 0, 7, 14, 21 y 63	Gressens et al., 1997
*Sinápsis:			
Sinaptogénesis anormal (↑expresión sinaptofisina) en P0 y P7 en ganglios basales	Malnutrición hipoproteínica prenatal (2 primeras semanas). Dieta con 5% de proteína Marcaje de sinaptofisina	W, 15 días embrionarios (E), posnatal (P): 0, 7, 14, 21 y 63	Gressens et al., 1997
CxO ↓Densidad ↓ Extensión ↓ Número/unidad de área ↓ Por unidad de área CxO ↑ Tipos sinápticos inmaduros	Restricción del consumo de alimento (al 57%) y rehabilitación nutricional de la descendencia a los 35 días. Malnutrición hipoproteínica prenatal, desde el E9 al P28	Machos, 7, 20 días y 16 semanas (rehabilitación) Machos, 15, 20, 28, 75 y 224 días	Dyson y Jones, 1976 Jones y Dyson, 1981
Curvatura ↓ Negatividad *Vesículas sinápticas ↓ Número/unidad de área			
*↓ Matriz extracelular en diversas áreas cerebrales (reducción de hialuronato)	Malnutrición hipoproteínica prenatal (2 primeras semanas). Dieta con 5% de proteína Enlace de hialuronectina	W, 15 días embrionarios (E), posnatal (P): 0, 7, 14, 21 y 63 días	Gressens et al., 1997
*Proliferación celular afectada (día embrionario E 15), lóbulo occipital *Astrocitogénesis retardada	Marcaje de PCNA (proteína auxiliar de ADN delta polimerasa), en céls. en división entre las fases G1 y S Marcaje de GFAP (proteína acidica fibrilar glial) reducido		
* ↓ tamaño de los núcleo y citoplasma de las células de la pinal	Malnutrición hipoproteínica. Dieta con 8% de proteína, de los 20-30 días posnatales	SD, 50 días	Weaker y Herbert, 1984

TABLA V

CAMBIOS NEUROQUÍMICOS EN ROEDORES ASOCIADOS A LA MALNUTRICIÓN

OBSERVACION	CONDICIONES	ANIMALES	REFERENCIA
*SISTEMA SEROTONINERGICO			
Aceleración en la síntesis de serotonina (5-HT) cerebral ↑ Niveles de 5-HT, L-triptofano (Trp) fracción libre en plasma, actividad de la enzima triptofano hidroxilasa (TrpOH)	Restricción de la cantidad de alimento (al 50%) pre y posnatal	Ratas Wistar (W), diversas edades	Hernández, 1973, 1976, 1979, Hernández et al., 1989 Manjarréz, et al., 1988, 1994, 1996 Díaz, et al., 1993
↑ Niveles 5-HT, ácido 5-hidróxi-indol acético (5-HIAA) (en sistema nervioso central, corazón, pulmón y estómago) ↑ Trp cerebral	Malnutrición hipoproteínica pre y posnatal. Dieta con 8% de proteína	Ratas SD macho, desde el nacimiento - 300 días de edad	Stern et al., 1975
↑ Fenilalanina	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína	Día 1 de nacimiento al los 30 días de edad	Miller et al., 1977 Resnick y Morgane, 1983,1984
↑ Liberación de 5-HT basal (220 días) ↑ Trp hipocampo (al nacimiento) ↑ Liberación de 5-HT rebanadas hipocampo	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína. In vitro, en rebanadas de hipocampo	Ratas SD, de 1, 15, 30, 45, 90 y 220 días de edad	Chen et al., 1992, 1995, 1997
↑ Liberación de 5-HIAA, rebanadas de hipocampo ↓ Densidad de fibras 5-HT (GD y CA3) ↓ Sitios de captación 5-HT (CA1 y CA3) ↓ # Receptores 5-HT _{1A} (CA3)	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína	Ratas SD, machos de 220 días	Blatt et al., 1994
Abultamiento de los axones-inmunoreactivos a 5-HT (15 días) ↓ Cuerpos celulares y inmunoreactividad a 5-HT (Sistema rafe completo)	Aumento en el # de la camada, durante 21 días, a partir del nacimiento	Ratones Jcl-ICR, de 10-60 días	Ishimura et al., 1989
*SISTEMA NORADRENERGICO			
↑ Niveles de noradrenalina (NA), ligeramente	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 8% de proteína	Ratas, de 12 y 24 días	Shoemaker y Wurtman, 1971
↑ Enzima tirosina hidroxilasa (TyrOH)	Malnutrición hipoproteínica pre y posnatal. Dieta con 8% de proteína	Ratas SD machos, desde el nacimiento a los 300 días de edad	Stern et al., 1975 Resnick y Morgane, 1983
	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína	Nacimiento a los 30 días de edad	Chen et al., 1997
↑ Niveles de NA ↓ Tyr (estriado, 30 d edad)	proteína		
*SISTEMA DOPAMINERGICO			
Supresión de la acumulación de dopamina (DA)	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 8% de proteína	Ratas, 12 y 24 días	Shoemaker y Wurtman, 1971
↑ Liberación de DA, ácido homovanílico(HVA), ácido dihidroxifenilacético (DOPAC)	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína	Ratas SD, machos de 15, 30, 90 y 220 días	Chen et al., 1995
*CORTICOSTEROIDES			
↑ Corticosterona (pos- restricción)	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína	Ratas SD, machos de 76-78 días y 85 días de edad	Butler et al., 1995
*SISTEMA COLINÉRGICO			
↓ Concentración de acetilcolina (ACh)	Malnutrición hipoproteínica. Dieta con 5% de proteína, por 4 semanas Malnutrición hipoproteínica pre y posnatal. Dieta con 5% de proteína	Ratas albinas	Rajalakshmi et al., 1974
↑ Concentración de ACh	Rehabilitación nutricional. Dieta con 20% de proteína a los 22 días de edad, durante 5 semanas	Ratas albinas	Kulkarni y Gaitonde, 1982
↑ Actividad enzimática acetilcolinesterasa (AChE), colinesterasa (ChE)	Malnutrición hipoproteínica posnatal	Ratas Holtzman, machos	Im et al., 1971 Eckhart et al., 1976
↓ Actividad colina acetiltransferasa (CHAT), en tallo cerebral	Dieta con 12% de proteína (durante la lactancia)		
↓ Sitios de captación de colina de alta afinidad (células granulares del GD)	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína	Ratas SD, machos de 220 días de edad	Blatt et al., 1991
↓ % de receptores (Células piramidales de CA1-3, prosubiculum y en capa infragranular)	Malnutrición hipoproteínica posnatal prolongada (12 meses). Dieta con 8 % de proteína, inicio a los 2 meses de edad	Ratas Wistar, machos, 14 meses	Andrade y Paula-Barbosa, 1996
↓ Inervación colinérgica hipocámpica			
↓ Irreversible de neuronas reactivas a ACh en el hipocampo			
*SISTEMA GABAÉRGICO			
↓ Actividad de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD)	Malnutrición hipoproteínica. Dieta con 7-8% de proteína	Ratas albinas	Rajalakshmi et al., 1974
↑ # receptores del ácido gama amino butírico (GABA)	Restricción de alimento	Ratas	Telang et al., 1984
↓ Irreversible de neuronas gabaérgicas GD-hipocampo	Malnutrición hipoproteínica posnatal prolongada (12 meses) dieta 8 % proteína, inicio a los 2 meses de edad	Ratas Wistar, machos de 14 meses	Andrade y Paula-Barbosa, 1996
*PARÁMETROS SANGUINEOS			
↓ Proteínas plasmáticas totales ↓ Triptofano (Trp) total en plasma ↓ Relación del enlace Trp/albúmina ↓ Albúmina ↑ Trp libre en plasma ↑ Ácidos grasos no esterificados (NEFA)	Malnutrición hipoproteínica pre y posnatal. Dieta con 8% de proteína	Ratas SD, machos, desde el nacimiento a los 30 días de edad	Miller et al., 1977 Resnick y Morgane, 1983, 1984
*SISTEMA ENDÓCRINO			
↓ Melatonina ↓ Hormona luteinizante, hormona estimulante de los folículos, hormona liberadora de la hormona luteinizante, prolactina, testosterona	Malnutrición hipoproteínica posnatal. Dieta con 8% de proteína, de los 20-50 días de edad	Ratas SD, de 50 días	Herbert y Reiter, 1981 Herbert, 1980

GD, giro dentado del hipocampo; CA, cuerpo de Ammon del hipocampo; SD, Sprague-Dawley.

la malnutrición perinatal. Adicionalmente, los diversos factores que promueven el crecimiento, como los tipos de IGF, la insulina, la hormona de crecimiento, son susceptibles a los efectos de la malnutrición, así como también lo podrían ser los factores que promueven el crecimiento de las neuronas (**tabla VI**).

Desde el punto de vista conductual, diversos reportes han mostrado un grave deterioro en ciertas actividades fisiológicas, como la ingesta de agua y de alimento (*Hall y cols. 1978; Peng y cols. 1990*), las conductas de aseo, husmeo, algunos parámetros de la conducta materna (*Massaro y cols. 1974; Salas y Torrero, 1979; Crnic, 1980; Galler y Tonkiss, 1991*), así como también el desempeño en diversas pruebas de aprendizaje y memoria por efecto de la malnutrición (**tabla VII**).

Cabe mencionar, que las discrepancias en muchos de los hallazgos se deben en la mayoría de los casos, tanto al uso de métodos distintos de malnutrición e intensidad variable como al momento en que es aplicada. Asimismo, la capacidad de respuesta de las estructuras del SNC a los efectos de la malnutrición, se debe en gran parte a la marcada heterocronía de los procesos que acontecen durante el desarrollo del SNC.

TABLA VI

MODIFICACIONES EN DIVERSOS FACTORES PROMOTORES DEL CRECIMIENTO ASOCIADOS A LA MALNUTRICION

OBSERVACION	METODOLOGIA	SUJETOS	REFERENCIA
↓ IGF-I en niños	Restricción de energía, al 50% del consumo normal, durante 6 días	Niños	Smith et al., 1995
↑ IGFBP-1 en adultos	Restricción proteínica durante 6 días, evaluación en suero.	Adultos	
↓ IGF en adultos			
↑ IGFBP-2 en niños y adultos			
↓ IGF ↓ IGFBP	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 5% de proteína, evaluación en hígado y suero	Ratas Wistar, recién nacidas	Muaku et al., 1995
↓ GH ↓ Respuesta secretoria de la insulina a la glucosa Enlentece la secreción pulsátil de la GH	Restricción del 50% de proteína, periodo posnatal, durante 3-6 semanas, evaluación en plasma	Ratas SD, 12 semanas	Harel y Tannenbaum, 1995
↓ Insulina. Rango basal máximo ↓ Respuesta secretoria de la insulina a la glucosa ↑ Fosforilación del receptor a insulina	Malnutrición hipoproteínica posnatal, durante 8 semanas. Inicio a los 30 días de edad. Dieta con 6% de proteína, evaluación en páncreas	Ratas Wistar, machos	Reis et al., 1996
↓ IGF-I ↓ Cortisol ↓ PRL	Restricción proteínica al 50% del requerimiento normal y de energía, durante 33 días, evaluación en plasma	Equinos, hembras	Sticker et al., 1995

IGF, insulin-like growth factor; IGFBP, insulin-like growth factor binding protein; GH, growth hormone; PRL, prolactina; SD, Sprague-Dawley

TABLA VII

CAMBIOS CONDUCTUALES EN ROEDORES ASOCIADOS A LA MALNUTRICIÓN

OBSERVACION	CONDICIONES	ANIMALES	REFERENCIA
<ul style="list-style-type: none"> *Retardo en el desarrollo conductual *Alteración masiva de las características sociales- del individuo <p>Crias: Retardo en el desarrollo de la actividad motora espontánea. ↑ Conducta de aislamiento ↑ Permanencia en el nido ↓ Conducta de juego ↑ número de ataques Respuesta estereotipada a un estímulo (de otro animal)</p> <p>Madre: ↓ Actividad exploratoria de las crías Deterioro de la conducta de acarreo Interfiere en el desarrollo de las interacciones sociales en etapas tempranas .</p> <p>↑ Permanencia en el nido ↑ Latencia de la primera aproximación ↑ Aseo social</p>	Malnutrición protéico-calórica. Dieta con 5% de proteína, posnatal.	Ratas Wistar (W), 1-27 días, 49 días	Franková y Barnes, 1968a Franková, 1971, 1973
<p>↓ Calidad del nido, tiempo de amamantamiento, tiempo de acarreo</p>	Separación temporal de la camada, de 1-23 días de la lactancia	Ratas W, hembras lactantes	Salas et al., 1984
<p>↑ Aseo exagerado y movimientos en círculo</p> <p>↑ Amamantamiento pasivo y el tiempo de asco de- las crías</p>	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína (hembras controles amamantan crías malnutridas prenatalmente)	Ratas Sprague-Dawley (SD), hembras lactantes que amamantan crías: control-C, C+M, malnutridas-M	Galler y Tonkiss, 1991
<ul style="list-style-type: none"> *Desarrollo aberrante de la conducta orientada al- habitat 	Malnutrición crónica	Gatos	Gallo et al., 1984
<ul style="list-style-type: none"> *Retardo en la capacidad de orientación al nido, crías de 9 y 11 días 	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína ↑ Tamaño de la camada Separación temporal de la madre lactante	Ratas SD, 5, 7, 9 y 11 días	Fleischer y Turkewitz, 1979a,b Fleischer et al., 1981 Altman et al., 1971 Galler, 1979, 1980
	Restricción en el consumo de alimento Malnutrición intergeneracional		Galler y Seelig, 1981 Galler et al., 1994
<ul style="list-style-type: none"> *↑ Resistencia a la extinción de una respuesta de-alternancia aprendida *↑ Respuesta a la compensación *Alteración en el desempeño de la prueba de discriminación visual *Deterioro en la adquisición de una conducta operante <p>*Deterioro en la memoria de trabajo, extinción del reforzamiento parcial y navegación espacial</p>	Malnutrición hipoproteínica pre y posnatal- Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína Prueba del laberinto en T Prueba de discriminación visual Prueba de reforzamiento diferencial de rango bajo	Ratas SD, adultas	Tonkiss y Galler, 1990a Tonkiss et al., 1990a,b, 1991a,b Tonkiss et al., 1994
<ul style="list-style-type: none"> *Adquisición rápida de las actividades reflejas- (enderezamiento, geotaxis negativa y sobresalto- auditivo) y de eventos de importancia en el- desarrollo (apertura del oído, erupción de- incisivos) 	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína	Ratas SD, 1-21 días posnatales	Klugewicz et al., 1995
<ul style="list-style-type: none"> * No eleva la latencia de evasión pasiva * ↓ Conductas sociales de diversión y de las no- divertidas 	Malnutrición hipoproteínica prenatal. Dieta con 6% de proteína. Laberinto en T más elevado, modelo de ansiedad.	Ratas SD, 70 días Ratas SD, 45 días	Almeida et al., 1996a, b

I.4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La constancia y recurrencia del sueño durante las 24 horas del día, le han permitido ser considerado como un indicador adecuado del funcionamiento correcto del organismo. El empleo del ciclo de sueño y vigilia como un patrón funcional normal, ha sido importante para determinar los cambios funcionales a consecuencia de los desbalances alimenticios.

Los sistemas neuroquímicos involucrados en la regulación de los estados del sueño comienzan su desarrollo en la etapa prenatal, y su función de neurotransmisión depende de un suministro energético adecuado. De manera que cualquier aporte insuficiente de nutrimentos reduce la tasa energética y altera en consecuencia, diversos aspectos del sueño de los mamíferos.

Los estudios previos mostraron que la malnutrición hipoproteínica crónica (pre-y posnatal) altera severamente los parámetros del sueño en los seres humanos y en los roedores. Desde el punto de vista neuroquímico, se sabe que se elevan los niveles de aminas biogénicas (NA y 5-HT) y se reducen los de acetilcolina (Ach) cerebral, no obstante se ha encontrado que la restitución alimenticia posnatal en roedores restaura a valores normales las concentraciones de 5-HT y Ach en el cerebro.

A la fecha no se ha investigado el patrón circadiano del sueño en roedores con el propósito de analizar la vulnerabilidad del SNC a la influencia de la malnutrición hipoproteínica en la etapa prenatal del desarrollo, y también se desconoce si la restitución alimenticia aplicada en la etapa posnatal induce, al igual que en los estudios neuroquímicos, cambios restaurativos en el patrón circadiano del sueño y de la actividad del ECoG.

Por otra parte, se conoce que la privación de sueño es una herramienta útil para evaluar su función, al analizar la respuesta compensatoria durante el periodo de recuperación. El análisis de esta respuesta puede ser de gran ayuda para entender la dinámica del patrón circadiano del sueño de roedores en condiciones de malnutrición. Por consiguiente, el interés del presente estudio es demostrar experimentalmente si el aporte energético insuficiente de una dieta deficiente en proteína aplicado únicamente en la etapa prenatal del desarrollo, induce alteraciones en el patrón circadiano del sueño y de los tipos de actividad eléctrica cortical, y de manera simultánea investigar si la restitución alimenticia aplicada durante la etapa posnatal ejerce una influencia restaurativa.

I.5. HIPOTESIS

Dado que las características del ciclo de sueño y vigilia son sensibles al aporte energético insuficiente proveniente de una dieta hipoproteínica suministrada en las etapas pre- y posnatal, si ésta se aplica únicamente en la etapa prenatal y se realiza la restitución alimenticia en la etapa posnatal del desarrollo de ratas jóvenes entonces el patrón circadiano del sueño y de la actividad electrocorticográfica mostrará parámetros similares a los de animales bien nutridos. Los mamíferos exhiben una respuesta compensatoria "rebote" después de un periodo de privación total de sueño, éste depende de la integridad de los sistemas neuroquímicos (Ach, 5-HT, NA, factores endógenos del sueño, etc.). Sin embargo, algunos de ellos como el sistema colinérgico y serotoninérgico son sensibles al aporte energético insuficiente en la dieta. Dado que la malnutrición hipoproteínica crónica reduce el rebote compensatorio del sueño MOR, es probable que si la insuficiencia de nutrimentos ocurre en la etapa prenatal del desarrollo, donde se originan los sistemas neuroquímicos involucrados en el control y la regulación de los estados del sueño, y se realiza la restitución alimenticia en la etapa posnatal, tanto los estados de vigilancia como los tipos de actividad del ECoG de ratas jóvenes mostrarán una respuesta compensatoria equivalente a los animales bien alimentados a lo largo de su patrón circadiano.

I.6. OBJETIVOS

El objetivo general del trabajo es evaluar la influencia de la malnutrición provocada por la deficiencia de proteína durante la etapa prenatal del desarrollo sobre el patrón circadiano del sueño de ratas jóvenes y sobre la actividad del ECoG.

Objetivos Específicos:

I. Caracterizar el patrón circadiano de los estados de vigilancia y de los tipos de actividad del ECoG en ratas jóvenes bien alimentadas, con malnutrición crónica y malnutridas prenatalmente.

II. Comparar la respuesta compensatoria del sueño y de la actividad del ECoG, posterior a la privación total del mismo, entre las condiciones de nutrición evaluadas: ratas control, malnutridas prenatalmente y malnutridos crónicamente .

II. MATERIAL Y MÉTODO

II.1. MODELO DE MALNUTRICION HIPOPROTEINICA EN RATAS

II.1.1 Manejo de los Animales

En la primera fase del presente estudio, se emplearon 40 ratas Sprague-Dawley hembras y 12 machos de 90 a 100 días de edad (250-300 g de peso corporal). En la **figura 12**, se describe el procedimiento empleado para la obtención de las ratas experimentales del presente estudio. El total de hembras fue dividido en cuatro grupos, dos de ellos consumieron una dieta control (25% de proteína) durante 5 semanas previas al apareamiento y a lo largo de la gestación (*LabRodent Diet*®, PMI, Feeds Inc., St Louis, MO) y los otros dos grupos, consumieron una dieta con un contenido menor de proteína (6%) *Harlan-Teklad*®, Madison, WI). Las características de las dietas empleadas están indicadas en la **tabla VIII**, donde destaca la diferencia en el contenido porcentual de proteína. Los machos consumieron las dietas de acuerdo al grupo que les corresponde, únicamente durante una semana previa al periodo de apareamiento.

En el día del parto, las hembras lactantes del primer grupo continuaron consumiendo la dieta con 25% de proteína durante la lactancia, al igual que lo hicieron sus crías después del destete. Las crías que fueron alimentadas pre y posnatalmente con una dieta con 25% de proteína se les denota como ratas 25/25 o control (C). El segundo grupo de hembras, que fueron alimentadas con una dieta con 25% de proteína en la etapa prenatal, se emplearon como “nodrizas” de las camadas provenientes de hembras alimentadas con la dieta con 6% de proteína durante la etapa prenatal (grupo 3), a las crías resultantes se les denota como ratas 6/25 o malnutridas prenatalmente (MPr). En el cuarto grupo, las hembras consumieron la dieta con 6% de proteína durante la gestación y la lactancia, y posterior al destete, las crías resultantes de este grupo continuaron consumiendo la misma dieta con 6% de proteína. Este grupo representa a los animales con la condición 6/6 o de ratas malnutridas crónicamente (MCr). En consecuencia, para la segunda fase del estudio se emplearon ratas macho de 30 y 60 días de edad provenientes de tres condiciones distintas de dieta: ratas 25/25, 6/25 y 6/6 (el análisis del ECoG de las ratas de 30 días no se presenta). La **figura 13** muestra un animal de 30 días de edad de cada

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LOS ANIMALES EXPERIMENTALES

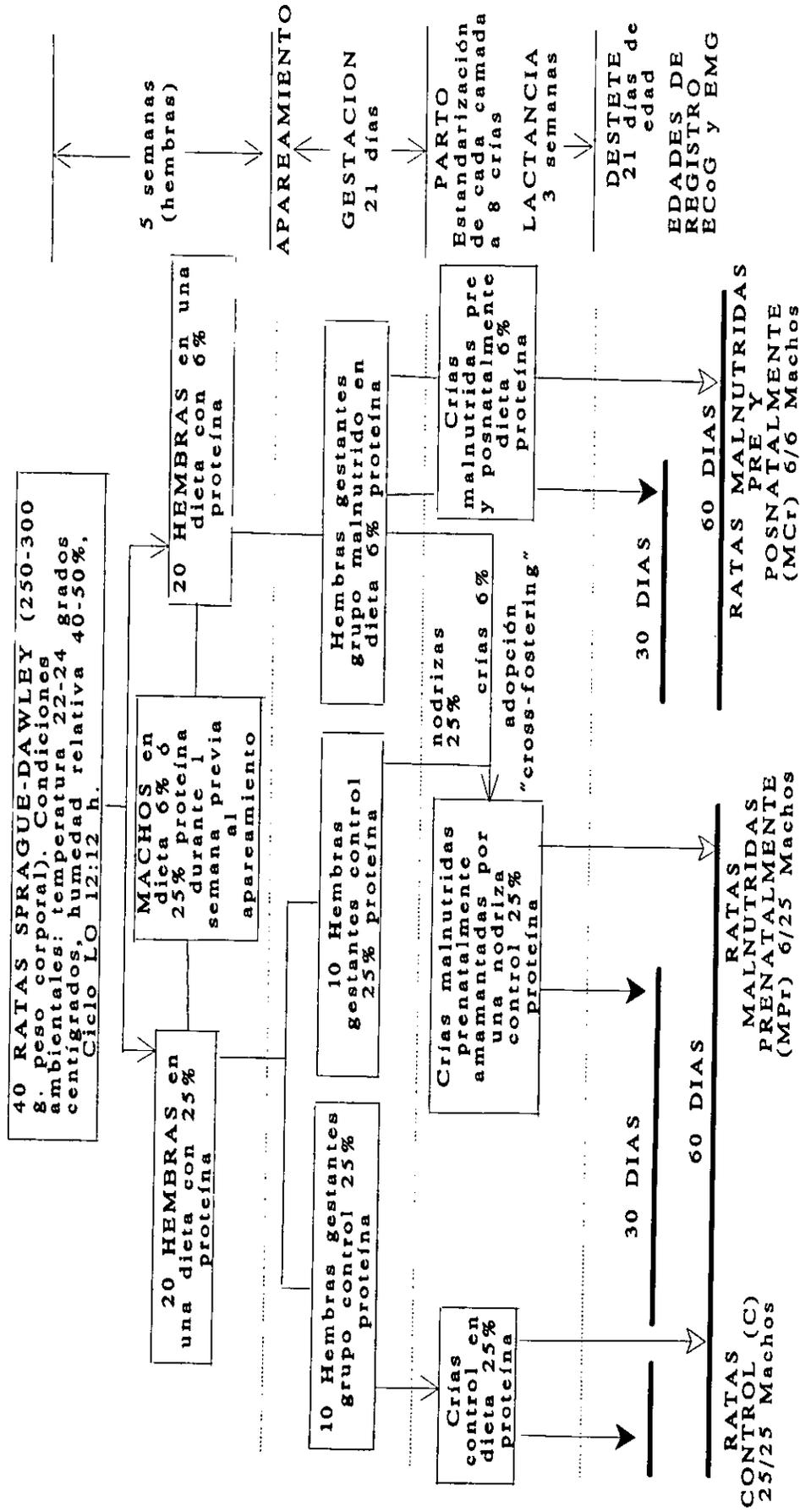


Fig 12 Procedimiento empleado en el presente estudio para la obtención de los animales experimentales, en el cual se indica el manejo de los animales para la obtención de las diferentes condiciones de dieta.

TABLA VIII

COMPOSICION DE LAS DIETAS (g/kg)

Componente	Dieta restringida en proteína (con caseína al 6%)	Dieta adecuada en proteína (con caseína al 25%)
Caseína	60.0	250.0
L-Metionina	3.7	3.7
Sucrosa	511.74	381.72
Fécula de maíz	153.52	114.52
Aceite de maíz	151.8	150.0
Celulosa (fibra)	67.16	50.0
Mezcla de minerales, AIN-76 ^a	35.0	35.0
Fosfato de calcio, dibásico (CaHPO ₄)	6.02	--
Carbonato de calcio (CaCO ₃)	0.73	5.06
Mezcla de vitaminas ^b	10.0	10.0
Color del alimento	0.33	--
kcal/g	4.3	4.3

a Teklad diet 170915, Teklad, Madison, WI.

b Teklad diet 40060, Teklad, Madison, WI

COMPOSICION DE LA DIETA CONTROL (%)

Composición	Lab Rodent Diet 5001* ®
Proteína	no menos de 23.4
Grasa Cruda	no menos de 4.5
Fibra (Cruda)	no más de 6.0
Cenizas	no más de 8.0
Minerales Adicionados	no más de 2.5
Energía Neta, kcal/g	4.0
Energía Metabolizable, kcal/g	3.04

Lab Rodent Diet 5001*, PMI® Feeds, Inc.

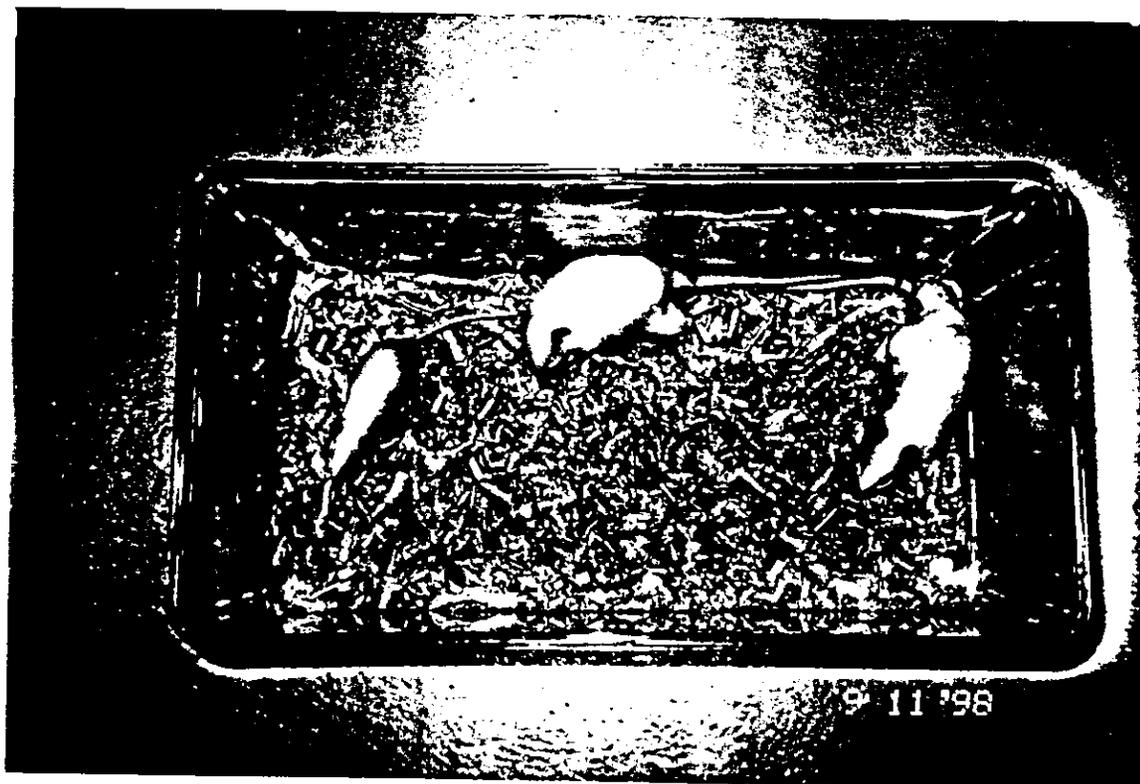


Fig. 13 Comparación de la talla corporal de tres ratas macho de 30 días de edad, con malnutrición hipoproteínica crónica (6/6) (lado izquierdo), bien nutrida-control (25/25) (centro) y con malnutrición hipoproteínica prenatal (6/25) (lado derecho). Nótese la diferencia en talla del animal malnutrido crónicamente (6/6) respecto aquella de los animales 25/25 y 6/25. No se observan diferencias aparentes en talla entre estas dos últimas condiciones.

condición de dieta, donde no se aprecia la diferencia en la talla corporal entre las ratas 25/25 y 6/25, y el menor tamaño corporal de las ratas 6/6 en comparación con los otros grupos.

El día de nacimiento fue considerado como el día 0, y el peso corporal fue tomado cada tercer día hasta que los animales obtuvieron los 60 días de edad. En la **figura 19** se muestra la curva ponderal del peso corporal de las condiciones de dieta empleadas. La comparación entre éstas condiciones se describe en resultados.

II.1.2. *Implantación de los Electrodo*s

La semana previa al día de registro, las ratas de cada una de las condiciones de dieta, fueron implantadas con electrodos bipolares de acero inoxidable en la corteza occipital y en los músculos dorsales del cuello, con el fin de obtener los registros electrocorticográficos (ECoG) y electromiográficos (EMG). La implantación de los electrodos se realizó 5 a 7 días previos al día de registro (30 y 60 días de edad) con un aparato estereotáxico Kopf, previa anestesia de los animales con hidrato de cloral (426 mg/kg de peso corporal). En la **figura 14** muestra una rata implantada empleada en el presente estudio. El día anterior al registro basal, los animales fueron introducidos al interior de las cajas de registro sonoatenuadas y faradizadas (**fig. 15**), con el propósito de lograr la adaptación adecuada a las condiciones del interior de las mismas (LO 12:12 h , inicio del periodo de luz a las 8:00 h, 270 luxes intensidad de la luz; 22-24 °C; 40-60% humedad relativa; agua y alimento a libre acceso).

II.1.3. *Procedimiento para el Registro Poligráfico y la Captura de las Señales del ECoG por Computadora*

Tanto el registro poligráfico como la captura de la señal del ECoG inició a las 8:00 horas al comienzo del periodo de luz (fase de reposo) y finalizó, al término del periodo de oscuridad (fase de actividad). La privación de sueño de las ratas, se realizó por el método de la locomoción forzada, mediante un "cilindro giratorio" (**fig. 16**). Este procedimiento se llevó a cabo durante 24 horas a una velocidad de 2.5 mm/seg. (1 giro/2.4 min).

El registro poligráfico de los estados del sueño se realizó con un polígrafo Grass mod. 7D con 8 canales (**fig. 17**, parte superior), empleando filtros para las frecuencias entre 1 y 35 Hz. De cada día experimental, se obtuvo el registro poligráfico en papel de cada animal experimental.



Fig. 14 Rata experimental con un conector fijado sobre los huesos del cráneo. Aunque no se aprecia claramente, este conector contiene los electrodos que fueron implantados en la corteza cerebral y en los músculos dorsales del cuello.

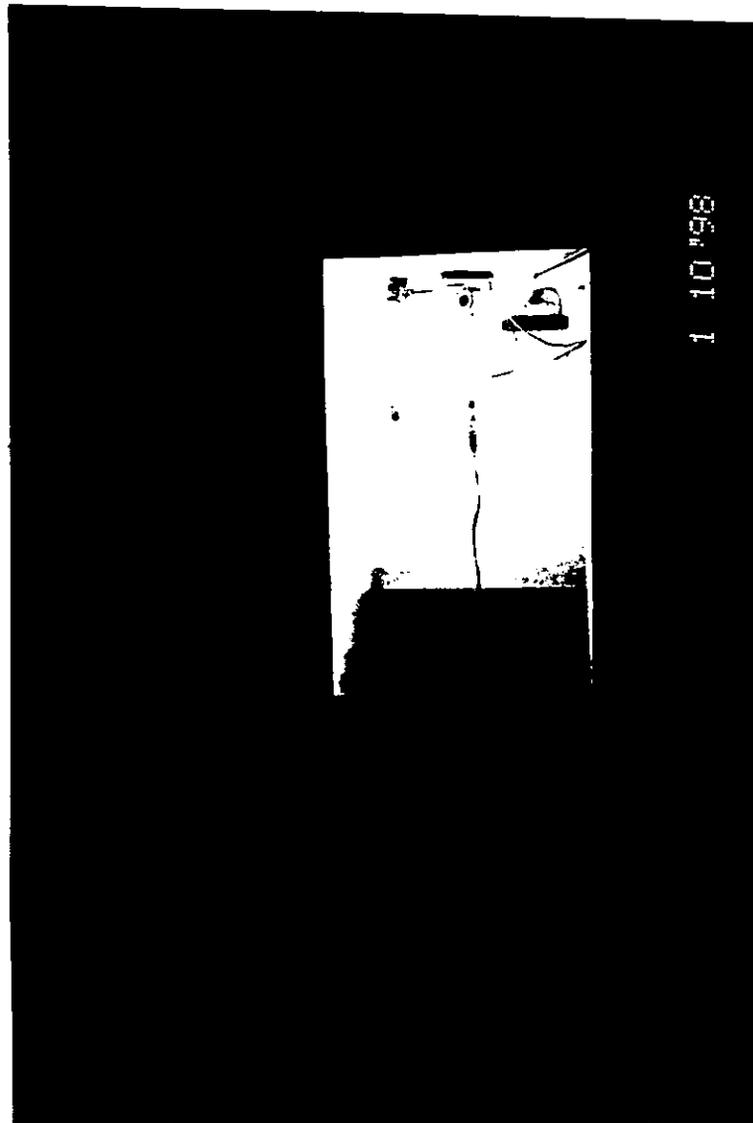


Fig. 15 Cámara de registro faradizada y sono-atenuada, en cuyo interior cada rata experimental fue colocada para realizar los registros de sueño, disponiendo la rata de agua y alimento a libre acceso, así como de iluminación controlada (LO 12:12 h).

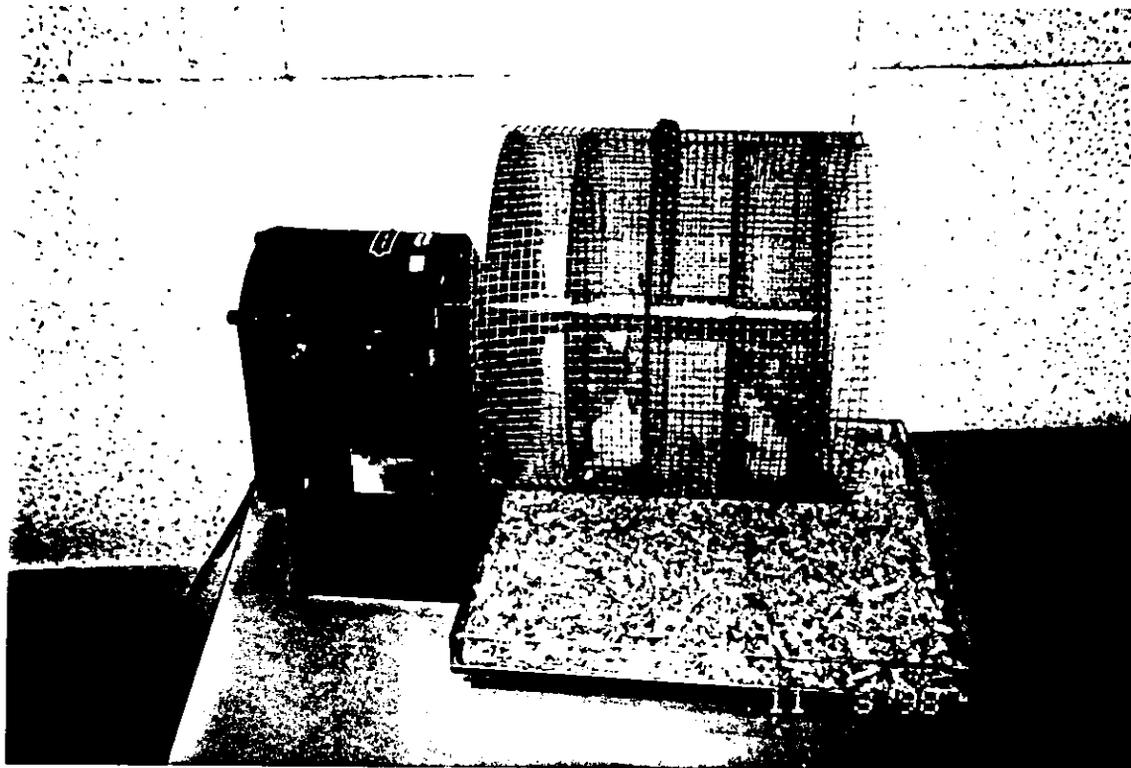


Fig. 16 Dispositivo empleado para la privación total del sueño en ratas, mediante el método de la "locomoción forzada". Consiste de un cilindro formado por cinco discos de acrílico cubiertos por una malla de alambre, de manera que se forman cuatro compartimentos donde las ratas son introducidas. Dentro de cada compartimento, los animales sometidos a la privación tuvieron agua y alimento a libre acceso. A través de un quimógrafo, el cilindro gira a una velocidad de 2.5 mm/seg. La privación de sueño en las ratas se realizó durante 24 horas continuas de rotación del cilindro, con un ciclo LO 12:12 horas. El aparato dió un giro completo por cada 2.4 min. El cilindro rotatorio permitió privar de sueño a cuatro ratas de manera simultánea. La rotación del cilindro puede ser controlada a velocidades variables.

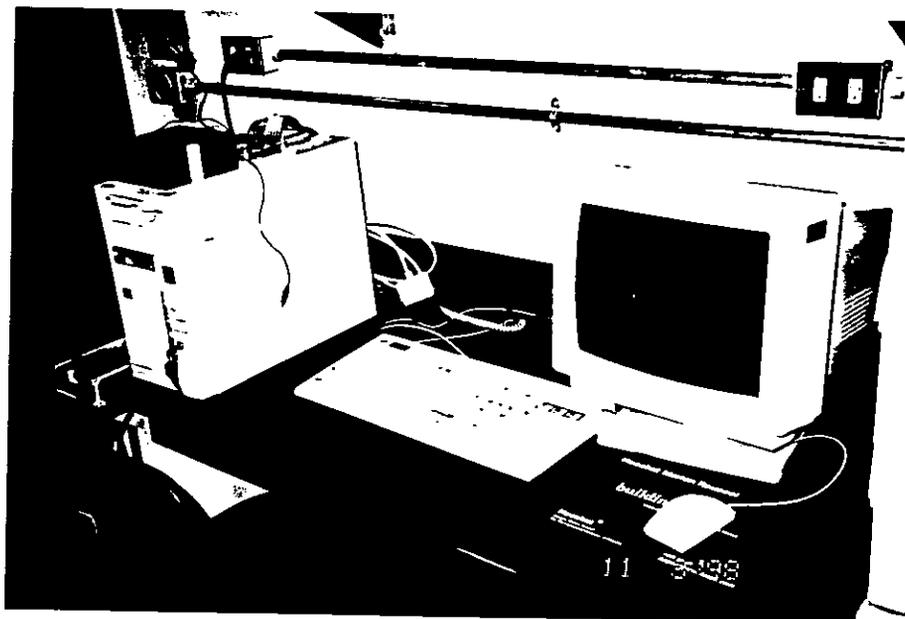


Fig. 17 Polígrafo Grass mod. 7D, mediante el cual se obtuvieron los registros electroencefalográficos y electromiográficos de las ratas (parte superior) y el sistema de computo empleado para la captura y análisis de la señal del ECoG (parte inferior). La señal fue enviada del polígrafo Grass hacia la computadora a través de una tarjeta analógica-digital (A/D). Esta señal fue separada en bandas de frecuencia mediante una rutina de la Transformada Rápida de Fourier.

El análisis de los registros de sueño, fue determinado de manera visual, de acuerdo al criterio del número de épocas en un estado de vigilia, determinado por el ECoG y el EMG (Vigilia, Sueño de Ondas Lentas y Sueño MOR) (fig. 1). Se consideró que un sujeto pasó en un estado de vigilia, si permaneció en él, al menos en el 80 % de la época de 12 segundos. La cantidad total de épocas fue evaluada en un programa de sueño *ad hoc*, el cual emitió los resultados de cada estado de sueño en términos de porcentaje y en rangos de 4, 12 y 24 horas (Forbes y cols., 1977). De manera simultánea, se realizó la captura de la señal del ECoG, enviando la señal del polígrafo hacia la computadora (fig. 17, parte inferior), a través de un convertidor analógico-digital (32 BITS). La captura de la señal del ECoG se realizó con la ayuda de un programa *ad hoc* de análisis de señales (SENGEN, diseñado por el Dr. M.A. Guevara, Centro de Neurociencias, Univ. Guadalajara) y fue almacenada en una computadora PC (con capacidad de 1.2 Giga-bytes). Este programa, permitió obtener el análisis por bandas de frecuencias del ECoG (empleando la rutina de la Transformada Rápida de Fourier).

Para el caso de la rata, en este estudio se determinó considerar los rangos aproximados a los empleados en otros estudios (Borbély y cols., 1984; Bronzino y cols., 1987; Grazing y Szeto, 1992), y que son de : 0.5-3.75 Hz para la actividad delta, de 4.0-6.75 Hz para la actividad theta I, de 7.0-11.75 Hz para la actividad theta II y 12.0-25.0 Hz para la actividad de ondas rápidas del ECoG. En cada sesión experimental se realizó la captura de la señal en intervalos de 24 horas.

El procedimiento de captura fue el siguiente: Al inicio del registro, se enviaron del polígrafo hacia la computadora los pulsos de calibración equivalentes a 100 microvoltios de amplitud total de la señal de ECoG de las ratas; estos pulsos fueron capturados por el programa SENGEN el cual realiza el análisis de acuerdo a esta escala. La velocidad de captura de la señal por la computadora fue de aproximadamente 4 segundos por cada segmento capturado (a través de un convertidor A/D de 32 BITS). Por lo tanto, para 24 horas se empleó una captura total aproximada de 21 000 segmentos. Los segmentos que sobrepasaron el rango de amplitud previamente establecido fueron rechazados de manera automática. El total de segmentos capturado fue digitalizado empleando una frecuencia de muestreo de 128 Hz, donde cada segmento capturado consistió de 512 puntos. La captura de la señal se realizó en su totalidad en la computadora, y posteriormente, previa compactación de los archivos obtenidos de la señal, esta información fue almacenada en discos ópticos con una capacidad de 128 Mb con la

ayuda de una unidad SCSI para la lectura de los discos. De esta forma, fue posible manejar con mayor facilidad la información contenida en los discos ópticos. Posteriormente, la información contenida en los discos fue descompactada y procesada inmediatamente para obtener las potencias absolutas, y a partir de éstas se obtuvieron las potencias relativas para cada banda de frecuencia de cada sujeto experimental.

Se tomo la decisión de realizar sólo el análisis de las potencias relativas debido a que cuando se realiza un estudio de largo plazo (24 h) se presentan más variaciones individuales en las densidades de potencia absoluta en los animales (*Grasing y Szeto, 1992*). Para el análisis visual de los estados de vigilancia se emplearon los promedios (en porcentaje) de los estados de vigilancia en bloques de 4 horas, a lo largo del patrón circadiano (24 horas) y se indicaron en gráficas durante los días experimentales. De manera similar, para los datos de la actividad del ECoG, los resultados se presentan en gráficas, que muestran el patrón circadiano de las potencias relativas, de cada tipo de actividad electrocorticográfica analizada, donde se emplearon los promedios de cada hora.

II.1.4. Análisis Estadístico

El estudio fue realizado durante un día de registro basal (día 1) y tres días de recuperación de sueño (días 3 al 5), posteriores a 24 horas de privación total de sueño (día 2) (**fig. 18**). Los datos de los estados de vigilancia y de la actividad ECoG fueron analizados con un ANOVA de tres factores, por parcelas divididas. Cuando se obtuvieron diferencias significativas entre las variables consideradas (edad, condición de dieta, día experimental) se realizó la prueba de Tukey *post hoc*. Los resultados del análisis visual fueron expresados como porcentaje en bloques de 4, 12 y 24 horas, en cada estado de vigilancia y día de estudio de los grupos experimentales evaluados (25/25, condición alimenticia control; 6/25, condición de malnutrición hipoproteínica prenatal y rehabilitación posnatal de alimento; 6/6, condición de malnutrición crónica, pre y posnatal). Para el análisis de las bandas de frecuencia del ECoG se consideraron los promedios por cada hora en las 4 bandas analizadas y fueron expresados en gráficas de 24 horas. Se emplearon 6 animales por condición experimental. Las variables consideradas en el estudio fueron: dieta (25/25, 6/25, 6/6), día experimental (RB, DR1, DR2, DR3) y edad (30 y 60 días).

PERIODO DE REGISTRO DEL ECoG Y EMG

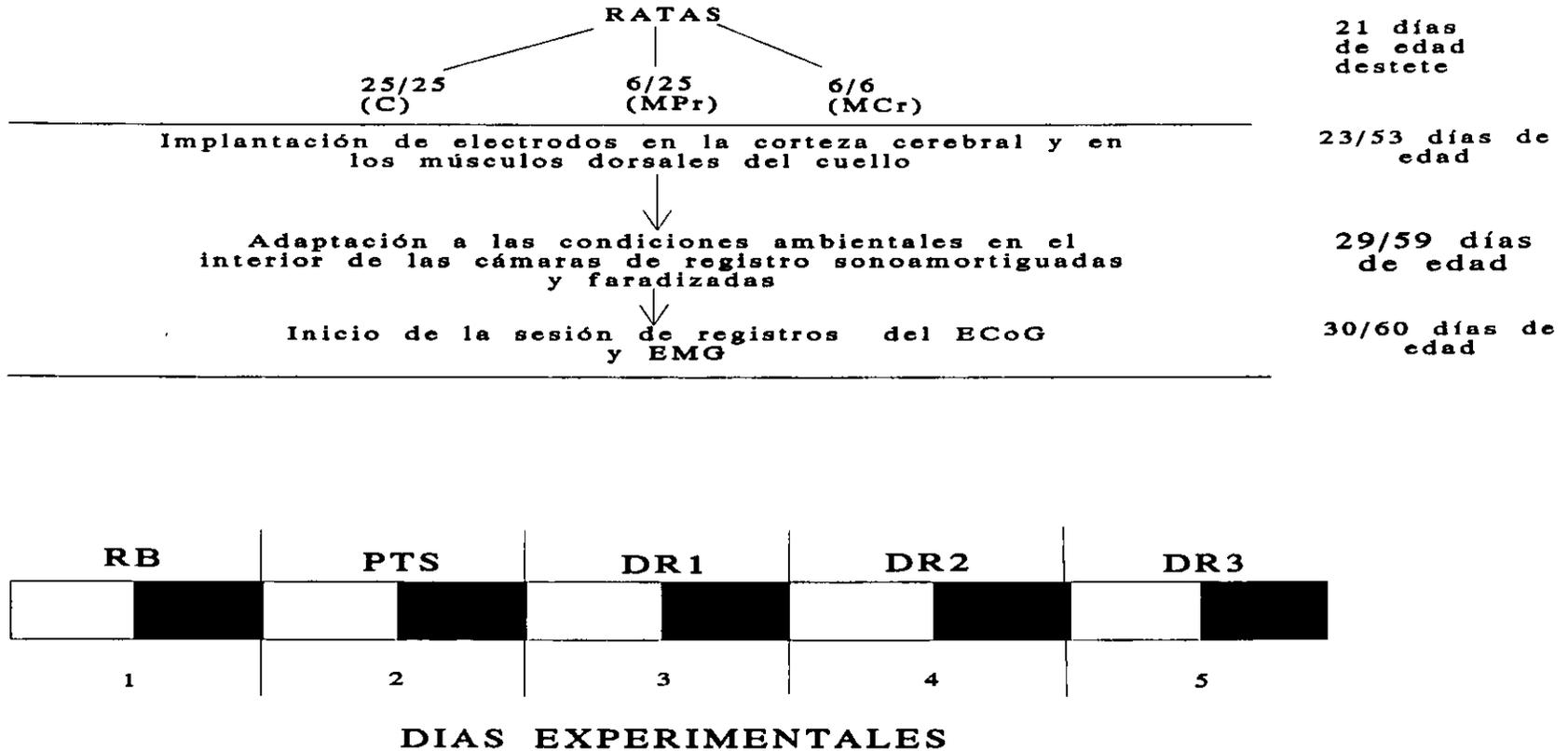


Fig. 18 Periodo de registro del ECoG y EMG para las condiciones de nutrición analizadas, donde se indica el manejo de los animales experimentales en los días previos a la sesión de registro y en que consistió cada día de registro. RB, registro basal; PTS, privación total de sueño; DR1, DR2 y DR3, indican los días de recuperación 1, 2 y 3.

III. RESULTADOS

III.1. *Peso corporal*

La **figura 19** muestra, en la parte superior, el peso corporal de ratas de tres condiciones de nutrición distintas (25/25, 6/25 y 6/6), desde el día de nacimiento al día 60 posnatal. Se encontraron diferencias significativas entre las condiciones de la dieta antes de los 10 días de edad. Estas diferencias se aprecian más claramente en la parte inferior de la figura al comparar los grupos 25/25-6/25 y 25/25-6/6 (** $p \leq 0.01$) en los días posnatales 1 y 3. No hubo diferencias significativas al comparar los grupos 6/25-6/6. A partir del día P7, se encontraron diferencias significativas en las comparaciones entre los grupos 25/25-6/6 y 6/25-6/6 (** $p \leq 0.01$) y no hubo diferencias entre los grupos 25/25 y 6/25.

III.2. *Estados de Vigilancia*

III.2.1. *Registro basal (RB)*

III.2.1.1. *Ratas de 30 días de edad.*

Se muestra en la **figura 20**, cada condición de dieta por separado, el patrón temporal de los estados de vigilancia (VIG, SOL, SMOR y TTS/TTR), tiempo total de sueño respecto al tiempo total de registro), expresados como porcentaje del TTR (lado izquierdo). Las ratas 6/6 tuvieron un porcentaje mayor de TTS/TTR y de SOL que los grupos 25/25 y 6/25 y un porcentaje menor de VIG. La diferencia en el porcentaje de cada estado de vigilancia entre las fases de luz y de oscuridad se acentuó en los grupos 25/25 y 6/25 en comparación con las ratas 6/6.

Los grupos 25/25 y 6/25 exhibieron diferencias porcentuales de VIG entre la FL (fase de luz) y la FO (fase de oscuridad), es decir un menor porcentaje de VIG en la FL y mayor durante la FO. Mientras que en el grupo 6/6 no se aprecia claramente esta situación.

En cuanto al SMOR, las ratas 6/6 presentaron un porcentaje ligeramente mayor que los grupos 25/25 y 6/25, sin embargo su patrón circadiano fue muy semejante al grupo 25/25. La acrofase del SMOR en las ratas 6/25, se encontró en el primer tercio de la FO, a diferencia de los grupos 25/25 y 6/6 donde no se aprecia claramente.

En las ratas de 30 días de edad, la malnutrición crónica aumentó el porcentaje de TTS, SOL y SMOR, y disminuyó la VIG. Además, atenuó la consolidación de los estados de vigilancia en

PESO CORPORAL

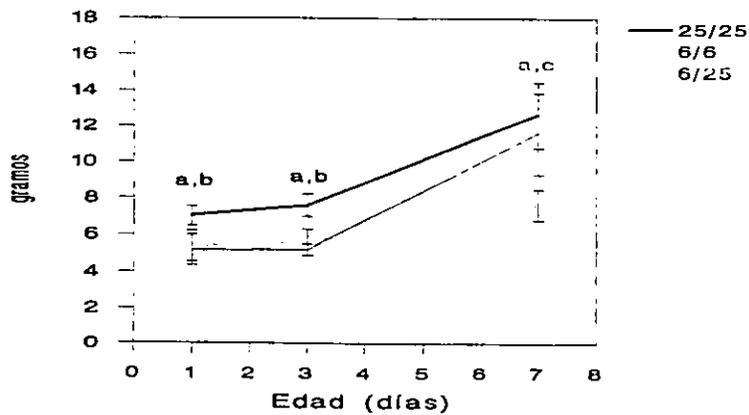
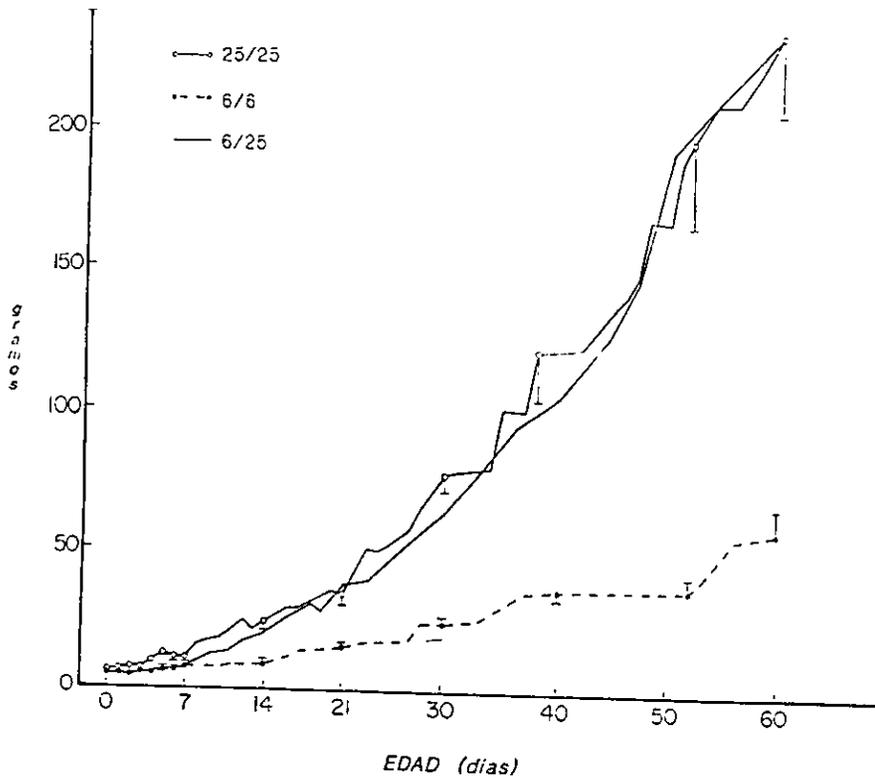


Fig. 19 Crecimiento ponderal (en gramos) de ratas Sprague-Dawley de diferentes condiciones de nutrición, durante los primeros 60 días posnatales (parte superior) y durante la primera semana de vida (parte inferior). Abreviaturas: 25/25, ratas control, bien alimentadas (línea continua gruesa); 6/6, ratas malnutridas crónicamente (línea punteada); 6/25, ratas malnutridas prenatalmente (línea continua delgada). Diferencias significativas ($p \leq 0.01$ Tukey test): *a*, indica diferencias entre los grupos 25/25 - 6/25; *b*, indica diferencias entre los grupos 25/25 - 6/6; *c*, indica diferencias entre los grupos 6/25 - 6/6.

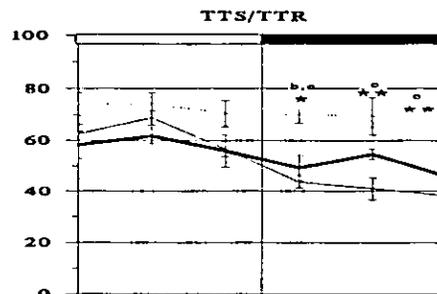
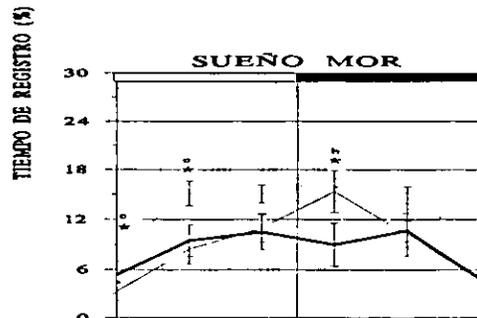
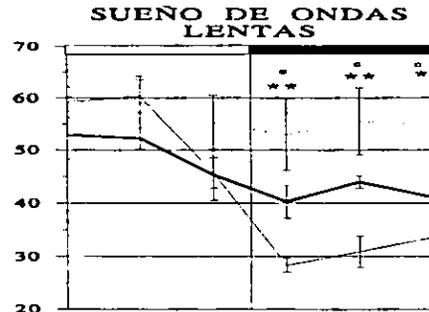
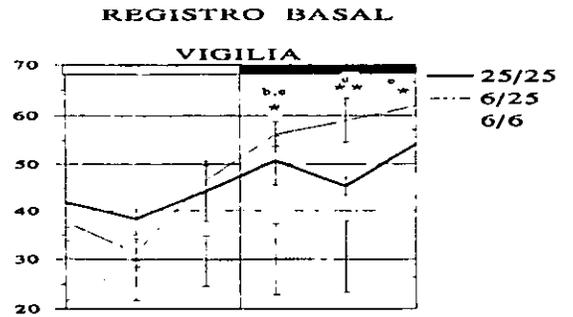
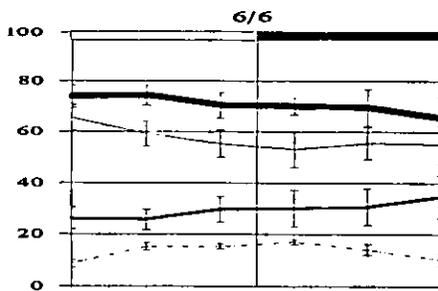
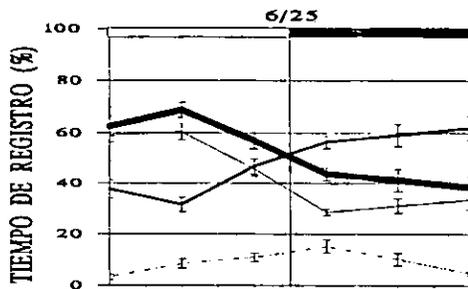


Fig. 20 Patrón circadiano de los estados de vigilancia en ratas de 30 días de edad durante 24 horas en cada condición nutricional por separado (expresada como porcentaje del tiempo de registro-%) (lado izquierdo). Las fases de luz y oscuridad están presentes en la parte superior de cada gráfico, como barras en blanco y negro (LO 12:12 h). Se empleó un número de 6 animales por cada condición experimental. VIG, vigilia (línea continua delgada); SOL, sueño de ondas lentas (línea interrumpida); SMOR, sueño de movimientos oculares rápidos (línea punteada); TTS/TTR, tiempo total de sueño respecto al tiempo total de registro (línea continua gruesa). En el lado derecho, se muestra la distribución temporal de los estados de vigilancia por separado de ratas de 30 días de edad durante el registro basal (24 horas, LO 12/12 horas). Se indican grupos de ratas con una condición nutricional diferente: 25/25 (línea continua gruesa); 6/25 (línea continua delgada); 6/6 (línea punteada). Indicaciones: a- diferencias entre las condiciones 25/25 y 6/25; b- diferencias entre 25/25 y 6/6; c- diferencias entre 6/25 y 6/6. Diferencias significativas: * $p \leq 0.01$ ** $p \leq 0.001$, Prueba de Tukey post hoc.

las fases de luz y de oscuridad. La malnutrición prenatal no mostró diferencias en la consolidación de la fase de los estados de vigilancia respecto a la condición control.

En la **figura 20** (lado derecho) también se indica el patrón temporal de cada estado de vigilancia por separado en las tres condiciones de nutrición (25/25, 6/25 y 6/6). Los principales cambios se apreciaron en la fase de oscuridad (FO), donde hubo una reducción significativa de la VIG en los animales del grupo 6/6 en comparación con las ratas 25/25 y 6/25 (* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$). No se encontraron diferencias significativas entre estas dos últimas condiciones. Por el contrario, al analizar el sueño de ondas lentas (SOL), los animales 6/6 tuvieron en la misma FO, un porcentaje significativamente mayor que el grupo 6/25 (* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$). No hubo diferencias significativas al comparar los grupos 6/6-25/25 y 25/25-6/25.

En cuanto al sueño MOR (SMOR), durante la primera mitad de la fase de luz (FL), las ratas 6/6 presentaron un porcentaje mayor que los animales 6/25 (* $p \leq 0.05$), y mayor que el grupo 25/25 durante las primeras 4 horas de la FO.

En el análisis del porcentaje del tiempo total de sueño respecto del tiempo total de registro (TTS/TTR), se encontraron diferencias significativas sólo en la FO. El porcentaje fue significativamente mayor en el grupo 6/6 que en los sujetos 25/25 en las primeras cuatro horas (* $p \leq 0.05$), y también mayor que el grupo 6/25, durante toda la FO (** $p \leq 0.01$).

III.2.1.2. Ratas de 60 días de edad.

En la **figura 21** se observa una clara diferencia en el porcentaje de los estados de vigilancia entre la FL y la FO de cada una de las condiciones nutricionales evaluadas (**fig. 21**, lado izquierdo). Sin embargo, hubo diferencias en la segunda mitad de la FO entre los grupos 6/25 y 6/6 respecto al grupo 25/25. También, en la FL se observa un porcentaje menor de sueño MOR en el grupo 6/6 y mayor en el último tercio de la FO, en comparación con los grupos 25/25 y 6/25.

Al analizar el patrón temporal en cada estado de vigilancia por separado (**fig. 21**, lado derecho), las principales diferencias entre las condición de nutrición, fueron encontradas nuevamente en la FO al analizar la VIG, el SOL y el TTS, excepto en el SMOR, donde se encontraron diferencias en ambas fases. El porcentaje de VIG de las ratas 6/25 fue mayor que aquel de los animales 6/6 (* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$) en los rangos de 16-20 h y de 20-24 h. De igual forma, el porcentaje de

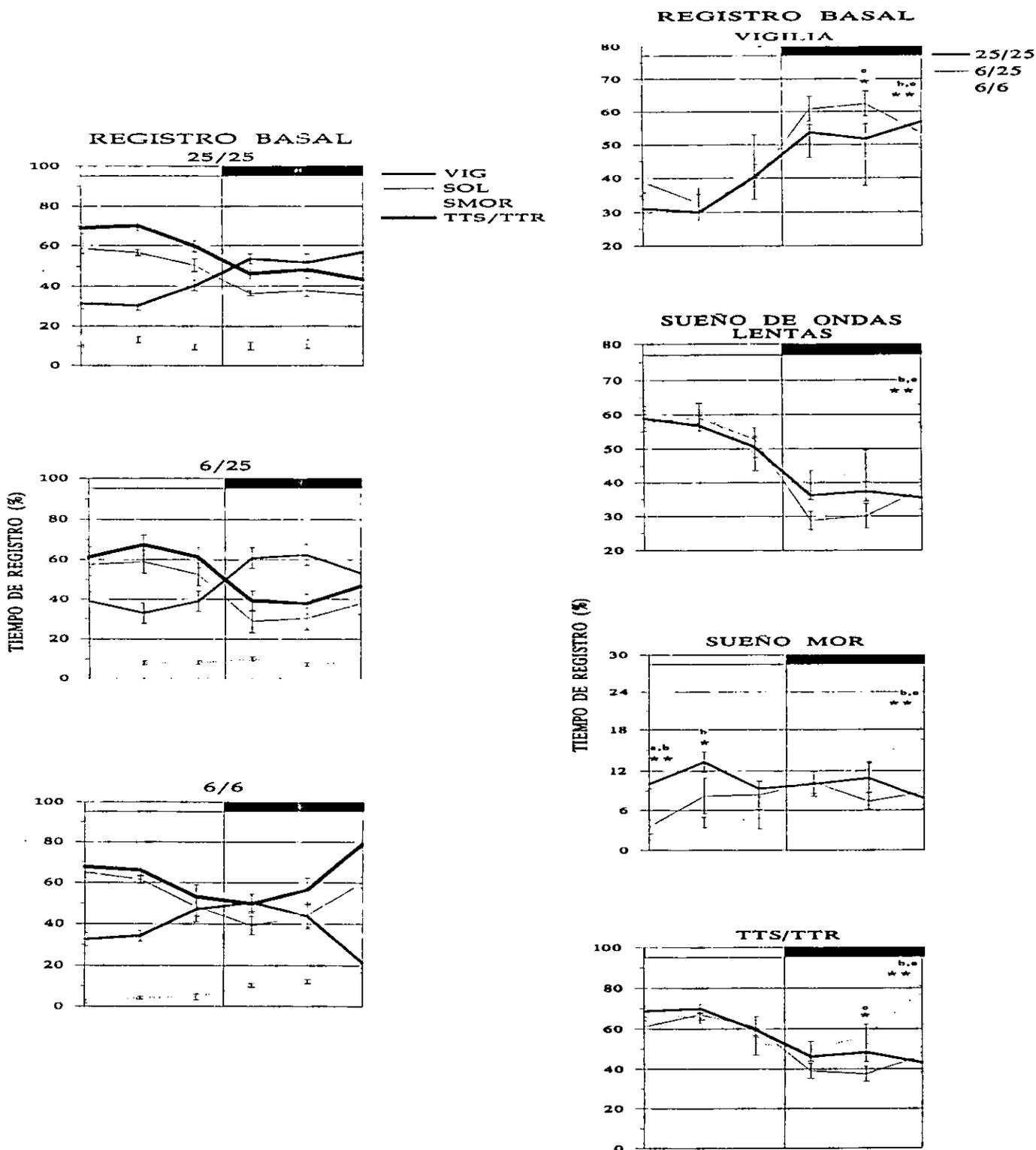


Fig. 21 Patrón circadiano de los estados de vigilancia en ratas de 60 días de edad durante 24 horas en cada condición nutricional por separado (lado izquierdo). También se indica, en el lado derecho, la distribución temporal (en %) de los estados de vigilancia por separado de ratas de 60 días de edad durante el registro basal (24 horas, LO 12/12 horas). Las abreviaturas e indicaciones se señalan en la figura 20.

VIG en el grupo 6/6 fue menor (** $p \leq 0.01$) que aquel del grupo 25/25 en el lapso de 20-24 h. El porcentaje de SOL fue mayor en las ratas 6/6, sólo en el periodo de 20-24 h, en comparación con los grupos 25/25 y 6/25 (** $p \leq 0.01$).

En cuanto al SMOR, el grupo control-25/25 tuvo mayor porcentaje que el grupo 6/25 (** $p \leq 0.01$) al inicio de la FL (0-4 h), también fue mayor respecto al grupo 6/6 ($p \leq 0.05$), en los rangos de 0-4 h y 4-8 h. Por el contrario, en el rango de 20-24 h de la FO, las ratas 6/6 tuvieron un porcentaje significativamente mayor de SMOR que las ratas 25/25 y 6/25 (** $p \leq 0.01$).

Al analizar el parámetro de TTS/TTR, los animales del grupo 6/6 tuvieron un porcentaje mayor que las ratas 25/25 (** $p \leq 0.01$) en el lapso de 20-24 h. Además, en los rangos de 16-20 h y 20-24 h, este porcentaje elevado en el grupo 6/6 también se observó respecto de los grupos 25/25 y 6/25 ($p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$).

III.2.1.3. Cambios debidos a la edad

III.2.1.3.1. Registro basal

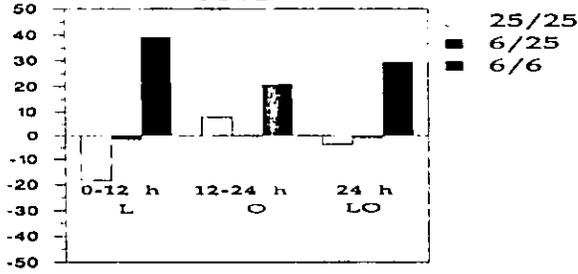
Para determinar en que magnitud se modifica de una edad a otra (30 a 60 días) el porcentaje de los estados de vigilancia de ratas de las condiciones alimenticias evaluadas, en la **figura 22** se indican los porcentajes de cambio por la edad, en las fases FL, FO y LO de cada estado de vigilancia.

Se encontró sólo una reducción significativa del SMOR en las ratas 6/6, específicamente en la FL del RB (** $p \leq 0.01$) (**fig. 22**, lado izquierdo). Los grupos 25/25 y 6/25 no mostraron diferencias significativas debidas a la edad.

No obstante la falta de diferencias significativas en los otros estados, este análisis destacó ciertos aspectos de interés. Las ratas 6/6 tuvieron, en particular en la VIG y el SMOR, mayores y más acentuadas modificaciones porcentuales por la edad en comparación con los grupos 25/25 y 6/25. Las ratas 6/6 aumentaron su porcentaje de VIG en la FL y FO, mientras que redujeron significativamente el porcentaje de SMOR principalmente durante la FL. Al evaluar el SOL y el TTS/TOT, se observaron escasas modificaciones por la edad. Los sujetos de los grupos 25/25 y 6/25 no tuvieron cambios notables durante el RB.

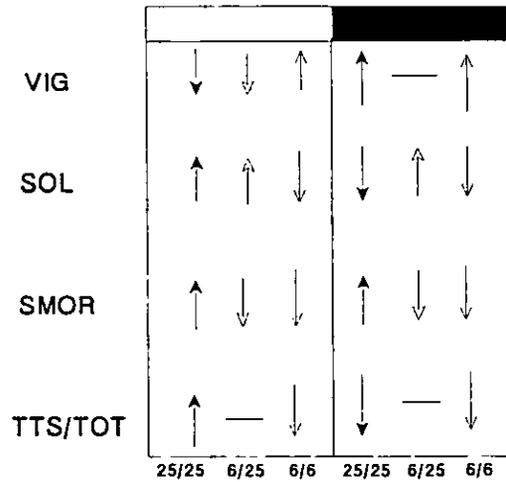
Por otro lado, en la **figura 22** (lado derecho) se obtuvo a partir de los valores de los estados de vigilancia en la FL y en la FO por separado, donde se indican las tendencias globales de

REGISTRO BASAL
VIGILIA

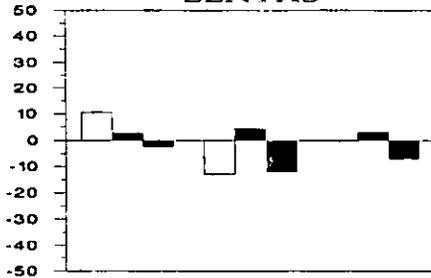


CAMBIOS DEBIDOS A LA EDAD

REGISTRO BASAL

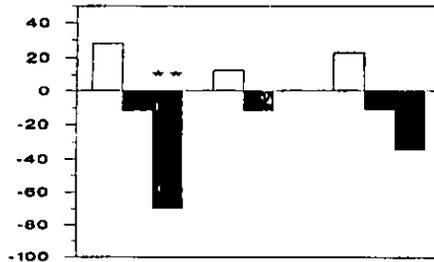


SUEÑO DE ONDAS LENTAS



% DE CAMBIO

SUEÑO MOR



TTS/TOT

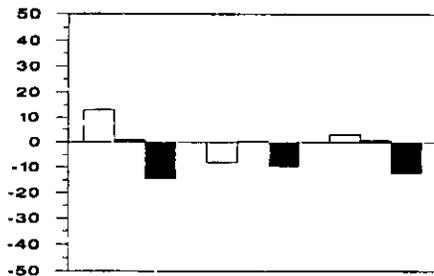


Fig. 22 Porcentajes de cambio por la edad (de 30 a 60 días) en los estados de vigilancia por separado durante el registro basal de ratas 25/25, 6/25 y 6/6 (lado izquierdo). Los cambios se señalan para cada una de las fases analizadas: L, luz; O, obscuridad y LO, luz y obscuridad. TTS/TOT, tiempo total de sueño respecto al tiempo total de registro. ** $p \leq 0.001$, Prueba de Tukey post hoc. En el lado derecho, se indica la tendencia de los cambios debidos a la edad de los estados de vigilancia (VIG, SOL, SMOR y TTS/TOT) ↑, indica aumento; ↓, indica disminución; —, sin cambios.

aumento o disminución del porcentaje de los estados de vigilancia en la FL y la FO durante el registro basal. Con la edad, el porcentaje de VIG en el grupo 25/25 disminuye durante la FL y aumenta durante la FO. El grupo 6/25, sólo presentó una reducción porcentual mínima de la VIG en la FL, mientras que el grupo 6/6 aumentó en ambas fases.

Respecto al SOL, el grupo control 25/25 aumentó su porcentaje durante la FL y lo redujo durante la FO. El grupo 6/25 presentó un pequeño aumento en ambas fases, mientras que las ratas 6/6 lo reducen. En el análisis del SMOR, el grupo control-25/25 elevó su porcentaje en ambas fases. Por el contrario, los grupos 6/25 y 6/6, lo disminuyeron. Al evaluar el TTS/TOT, el grupo 25/25 exhibió un aumento en su porcentaje durante la FL y una disminución durante la FO. El grupo 6/25, no mostró cambios por la edad en ambas fases. Sin embargo, las ratas 6/6 disminuyeron su porcentaje de sueño en ambas fases. Durante el registro basal, tanto el SOL como el TTS/TTR de todas las condiciones de nutrición sufrieron pocos cambios por la edad. La malnutrición altera las variaciones cuantitativas normales entre la FL y la FO que ocurren en el desarrollo de los estados de vigilancia.

Durante el registro basal la consolidación de los estados de vigilancia durante las fases de luz y de oscuridad de las ratas control 25/25, se manifiesta más claramente en los animales de 60 días en comparación con los animales de 30 días de edad. No obstante, en las ratas de 30 días ya fue posible apreciar el patrón fásico normal del estado adulto de cada estado de vigilancia, consistente en un porcentaje mayor de sueño total en la FL que en la FO, una menor cantidad de VIG en la FL y mayor en la FO, un porcentaje mayor de SOL y SMOR en la FL que en la FO, y una tendencia descendente del SOL en la FL y ascendente en la FO.

Por su parte, las ratas con malnutrición hipoproteínica prenatal (condición 6/25), tuvieron un patrón fásico de sus estados de vigilancia semejante al grupo control 25/25, excepto en el SMOR, donde el patrón fásico en los animales de 30 días aún no se establece plenamente. Por lo tanto, la malnutrición prenatal (6/25) altera sólo la consolidación del patrón fásico del sueño MOR.

Por el contrario, la malnutrición hipoproteínica crónica (pre y posnatal) (condición 6/6) modifica la consolidación del patrón fásico de todos los estados de vigilancia, aunque en diferente magnitud en las edades analizadas. Tales modificaciones ocurren principalmente en la segunda mitad de la FO. En general, en ratas de 30 días, la malnutrición crónica reduce la VIG

y aumenta el SOL y el TTS durante la FO, y aumenta el SMOR en ambas fases. A esta edad, no hubo diferencias significativas entre los grupos 25/25 y 6/25, pero sí las hubo al comparar las condiciones 6/25 y 6/6 en la VIG, SOL y TTS en la FO, y en la FL al analizar el SMOR. Por otra parte, en los animales de 60 días de edad, estos cambios se apreciaron en la segunda mitad de la FO en todos los estados de vigilancia, excepto en el sueño MOR, cuyas diferencias se presentaron en ambas fases. El efecto sobre el sueño MOR, fue dependiente de la edad.

El patrón circadiano de los estados de vigilancia de las ratas malnutridas prenatalmente 6/25 no fue muy diferente de aquel mostrado por las ratas bien alimentadas 25/25, en tanto que hubo diferencias claras entre los grupos control 25/25 y malnutrido crónico 6/6 al analizar el mismo. De acuerdo a estos resultados, cualquier mejoría en los patrones temporales del sueño dependió de la etapa perinatal y de la duración de la restitución alimenticia. Tal afirmación se apoya en las escasas diferencias entre los animales 6/25 respecto al control 25/25 en las edades analizadas (30 y 60 días). De este modo, no es posible esperar rehabilitación funcional alguna en condiciones carentes de restitución alimenticia (como en el grupo 6/6). Mientras la malnutrición crónica influye adversamente sobre la integridad del patrón temporal del sueño de los sujetos, la rehabilitación alimenticia posnatal tuvo efectos restaurativos parciales sobre los estados de vigilancia.

III.2.2. Efecto de la privación total de sueño. Periodo de recuperación.

III.2.2.1. Ratas de 30 días de edad.

El análisis de este periodo reveló cambios significativos aislados al comparar las diversas condiciones de dieta, durante los 3 días de recuperación (**fig. 23**, de izquierda a derecha, DR1-DR3). Al analizar el estado de VIG durante el DR1 (**fig. 23**, lado izquierdo), el grupo 6/25 tuvo un porcentaje significativamente mayor que el grupo 6/6 ($*p \leq 0.05$) durante las últimas 4 horas de la fase oscura (20-24 h). En el mismo lapso de análisis, el porcentaje de SOL y de TTS/TTR de las ratas 6/6, por el contrario, fue mayor que aquel del grupo 6/25 ($*p \leq 0.05$). No obstante que se observaron variaciones en el porcentaje de SOL entre los grupos 25/25 y 6/25, y entre los grupos 25/25 y 6/6, éstas no fueron significativas. En cuanto al SMOR, sólo en el último bloque de 4 horas de la FL (8-12 h) los sujetos 6/6 mostraron un aumento significativo respecto al grupo 6/25 ($**p \leq 0.01$). No se encontraron cambios al comparar los grupos 25/25-

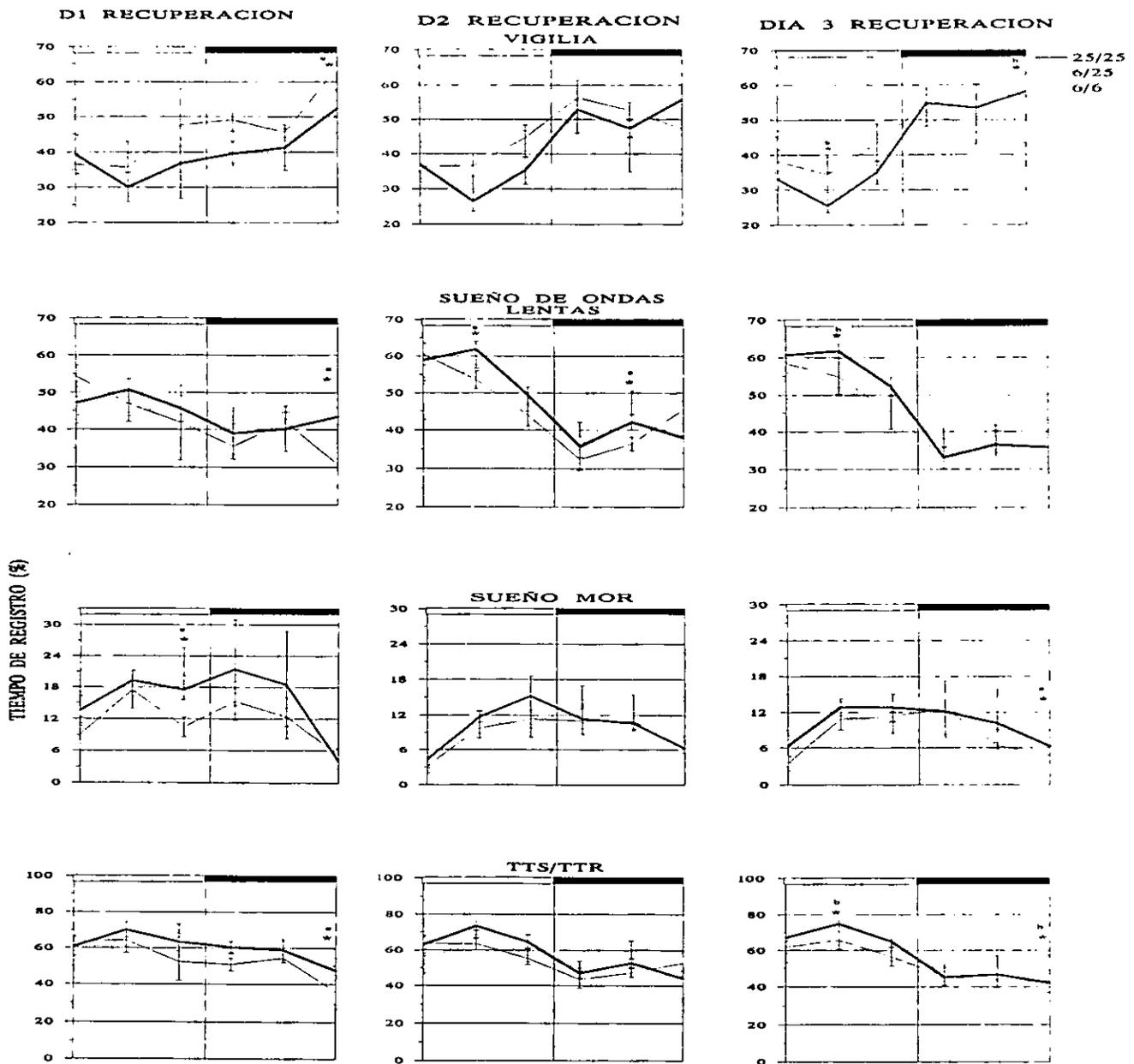


Fig. 23 Patrón circadiano de los estados de vigilancia (en porcentaje) por separado de ratas de 30 días de edad durante los días D1, D2 y D3 de recuperación, posterior al periodo de privación de sueño. Las abreviaturas e indicaciones se señalan en la figura 20.

6/25 y los grupos 25/25-6/6.

Durante el DR2 (**fig. 23**, parte intermedia), sólo se encontraron cambios significativos en el SOL. Estos cambios estuvieron presentes en el rango de 4-8 h de la FL, donde el grupo 25/25 tuvo un mayor porcentaje de SOL que los animales 6/25 (* $p \leq 0.05$). Además, en el bloque de 16-20 h de la FO, el grupo 6/6 presentó un porcentaje mayor de SOL que los sujetos 6/25 (* $p \leq 0.05$).

Respecto al DR3 (**fig. 23**, lado derecho), el grupo 6/6 tuvo un porcentaje mayor de VIG que el grupo 25/25 (* $p \leq 0.05$) en el lapso de 4-8 h de la FL, y una menor cantidad durante el lapso de 20-24 h de la FO (* $p \leq 0.05$).

En el SOL, el grupo 25/25 presentó un porcentaje mayor respecto a los sujetos del grupo 6/6 (* $p \leq 0.05$) en el lapso de 4-8 h de la FL. En cuanto al SMOR, las ratas 6/6 tuvieron un mayor porcentaje respecto a las ratas 6/25, sólo en el rango de 20-24 h de la FO (* $p \leq 0.05$). En el análisis del TTS/TTR, el grupo 25/25 tuvo un porcentaje mayor de sueño que las ratas 6/6 (4-8 h; * $p \leq 0.05$) durante la FL, y significativamente menor (* $p \leq 0.05$) en el lapso de 20-24 h de la FO.

III.2.2.2. Ratas de 60 días de edad.

Al evaluar los datos de los animales de 60 días de edad, la respuesta compensatoria de los estados de vigilancia posterior a la privación de sueño mostró diferencias significativas entre las condiciones alimenticias, principalmente en los días DR2 y DR3 (**fig. 24**).

Durante el DR1 (**fig. 24**, lado izquierdo), los estados de VIG y SOL presentaron diferencias significativas entre las condiciones de nutrición, especialmente en los bloques situados en los intervalos transicionales del ciclo de luz-obscuridad (0-4 h, FL y 20-24h, FO). Estas diferencias consistieron de un porcentaje mayor de VIG en las ratas 6/25 respecto al grupo 6/6 (* $p \leq 0.05$). En el análisis del SOL, hubo un porcentaje mayor en el grupo 6/6 en comparación con la condición 25/25 (** $p \leq 0.01$) en el rango de 0-4 h de la FL, y una mayor cantidad de SOL en los animales 6/6 respecto a los grupos 25/25 y 6/25 (* $p \leq 0.05$) en el lapso de 20-24 h de la FO. El SMOR, sólo presentó un porcentaje significativamente mayor en las ratas 25/25 comparado con aquel de las ratas 6/25 (* $p \leq 0.05$) en el lapso de 0-4 h de la FL. Por su parte, el TTS/TTR

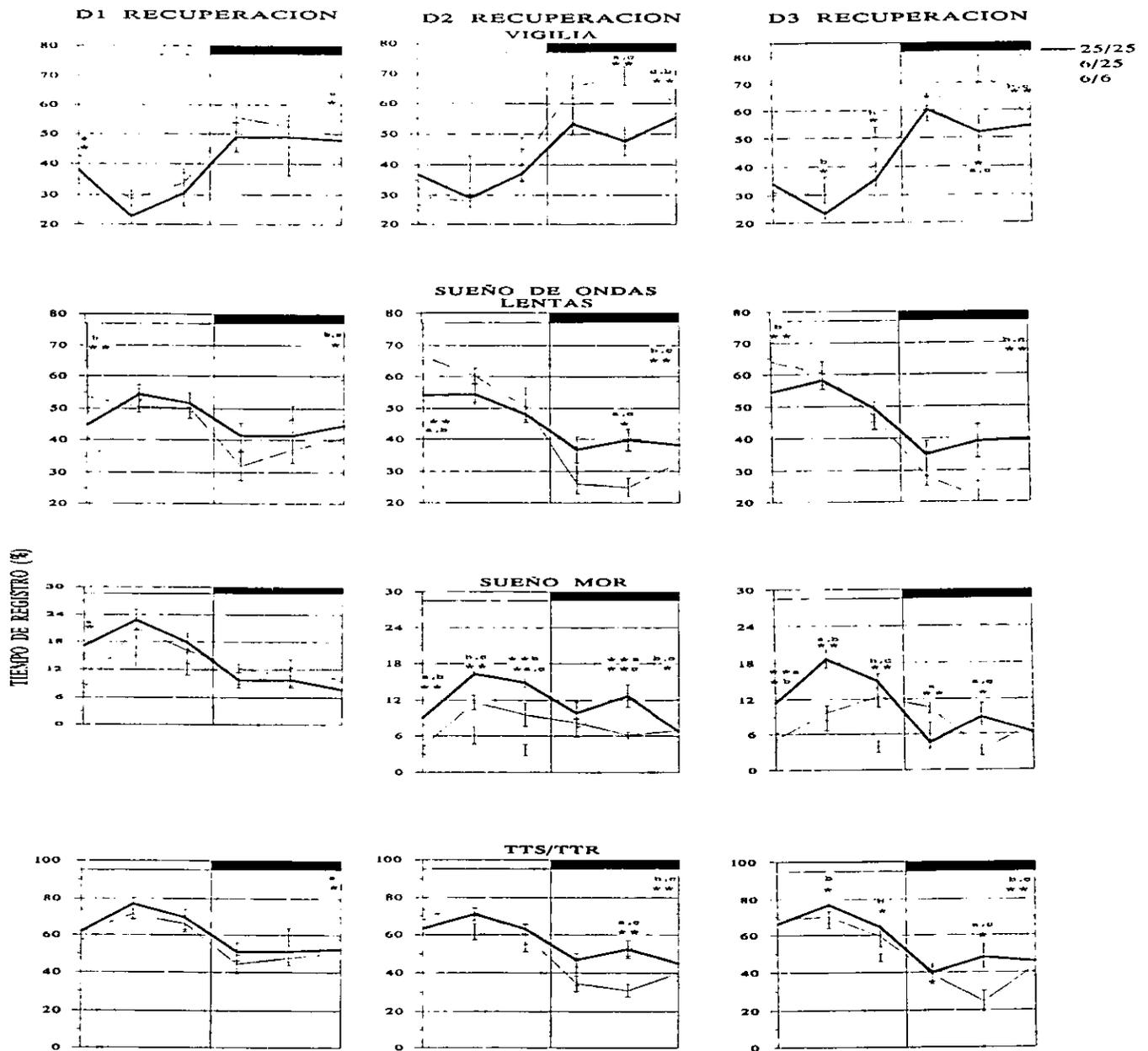


Fig. 24 Distribución temporal del porcentaje de los estados de vigilia por separado de ratas de 60 días de edad durante los días D1, D2 y D3 de recuperación, posterior al periodo de privación de sueño. Las abreviaturas e indicaciones se señalan en la figura 20.

de las ratas 6/6 fue significativamente mayor que en los sujetos 6/25 ($*p \leq 0.05$) durante el periodo de 20-24 h de la FO.

En DR2 se analiza en la parte intermedia de la **figura 24**, donde el grupo 6/25 tuvo un porcentaje significativamente mayor de VIG comparado con aquel de las ratas 25/25 y 6/6 ($**p \leq 0.01$), en los rangos de análisis de las 16-20 h ($*p \leq 0.05$) y de 20-24 h ($*p \leq 0.05$) respectivamente. Mientras que el SOL fue mayor en las ratas 6/6 y 6/25 comparado con el porcentaje del grupo control 25/25, durante el bloque de 0-4 h de la FL ($*p \leq 0.01$). Además, el grupo 6/6 mostró una mayor cantidad de SOL que el grupo 6/25 (16-20 h, $*p \leq 0.05$; 20-24 h, $**p \leq 0.01$) durante la segunda mitad de la FO. Asimismo, el grupo 6/25 tuvo un porcentaje significativamente menor de SOL ($*p \leq 0.05$) que los sujetos del grupo 25/25 durante los rangos mencionados.

Respecto al SMOR, las ratas 25/25 tuvieron valores significativamente mayores que el grupo 6/25, en los periodos de 0-4 h y 8-12 h respectivamente, y mayores también que los sujetos 6/6 durante todos los rangos de la FL ($*p \leq 0.05$, $**p \leq 0.01$). El grupo 6/25 mostró un porcentaje significativamente mayor que el grupo 6/6 en los rangos de 4-8 h y 8-12 h de la FL ($*p \leq 0.05$, $**p \leq 0.01$). En la FO, los grupos 25/25 y 6/6 mostraron un porcentaje significativamente mayor de SMOR al exhibido por las ratas 6/25 durante el rango de 16-20 h ($**p \leq 0.01$). Sin embargo, en el último bloque de 4 horas de la FO (20-24 h), el grupo 6/6 aumentó significativamente su porcentaje con respecto a los animales controles 25/25 ($*p \leq 0.05$) y 6/25 ($*p \leq 0.05$), respectivamente.

En cuanto al TTS/TTR, sólo se encontraron modificaciones significativas en la FO. Tanto las ratas 25/25 como las 6/6 elevaron su porcentaje de sueño significativamente en comparación con las ratas 6/25 ($**p \leq 0.01$), en el rango de 16-20 h (FO). En el rango de análisis siguiente (20-24 h), las ratas 6/6 tuvieron un porcentaje mayor de sueño comparado con aquel de los grupos 25/25 y 6/25 ($**p \leq 0.01$).

Durante el DR3 (**fig. 24**, lado derecho), los animales 6/6 tuvieron un porcentaje mayor de VIG que el grupo control (25/25), durante los últimos dos tercios de la FL (4-8 h y 8-12 h) ($*p \leq 0.05$). Mientras que en el lapso de 16-20 h de la FO, el grupo 6/25 tuvo una mayor cantidad de VIG que las ratas 6/6 ($*p \leq 0.05$; $**p \leq 0.01$), y también mayor que los animales

25/25 (* $p \leq 0.05$). También, en el periodo de 20-24 h, los grupos 25/25 y 6/25 tuvieron un porcentaje mayor de VIG que el obtenido por los sujetos del grupo 6/6 (** $p \leq 0.01$). El porcentaje de SOL del grupo 6/6 fue mayor que el mostrado por el grupo 25/25 durante el rango inicial de la FL (0-4 h) (** $p \leq 0.01$), y mayor que los grupos 25/25 y 6/25, en el rango final de la FO (20-24 h) (** $p \leq 0.01$). En cuanto al SMOR, el grupo 25/25 tuvo un porcentaje significativamente mayor que los sujetos del grupo 6/25 y 6/6 (* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$) durante la FL. Así como los animales del grupo 6/25 tuvieron una mayor cantidad de SMOR que los del grupo 6/6 durante el rango de 8-12 h de la FL, durante las primeras 4 horas de la FO (12-16 h), el grupo 6/25 presentó una mayor cantidad de SMOR que las ratas 25/25 (** $p \leq 0.01$), sin embargo en el lapso siguiente (16-20 h), se encontró el efecto opuesto (* $p \leq 0.05$). Las ratas 6/6 presentaron mayor porcentaje de SMOR que las ratas 6/25 en el lapso de 16-20 h (* $p \leq 0.05$). Respecto al TTS/TTR, el grupo control 25/25 tuvo un porcentaje mayor que el grupo 6/6 durante los rangos 4-8 h y 8-12 h de la FL (* $p \leq 0.05$). No se encontraron diferencias respecto al grupo 6/25. En el rango de 16-20 h de la FO, los grupos 25/25 y 6/6 presentaron valores significativamente mayores que las ratas 6/25 (* $p \leq 0.05$), mientras que en el bloque de 20-24 h de la FO, las ratas 6/6 tuvieron un porcentaje mayor de sueño que aquel de los grupos 25/25 y 6/25 (** $p \leq 0.01$).

III.2.2.3. Cambios debidos a la edad.

III.2.2.3.1. Periodo de recuperación. Efecto de la privación total de sueño.

Al igual que en el análisis del registro basal, este procedimiento permitió valorar durante la FL, FO y fases de LO de los tres días de recuperación, las modificaciones por la edad en la respuesta compensatoria, en cada estado de vigilancia de las condiciones de dieta analizadas (25/25, 6/25, 6/6) (**fig. 25**). Además, las **tablas IX y X** muestran datos adicionales de los promedios (en %) de los estados de vigilancia de ratas de 30 y 60 días de edad respectivamente, en condiciones de nutrición diferentes, en las fases de luz, oscuridad y ambas de los días experimentales.

En la **figura 25**, lado izquierdo, se indican los porcentajes de cambio durante el DR1, donde se observa una tendencia similar de los estados de vigilancia durante la FL, en las tres condiciones

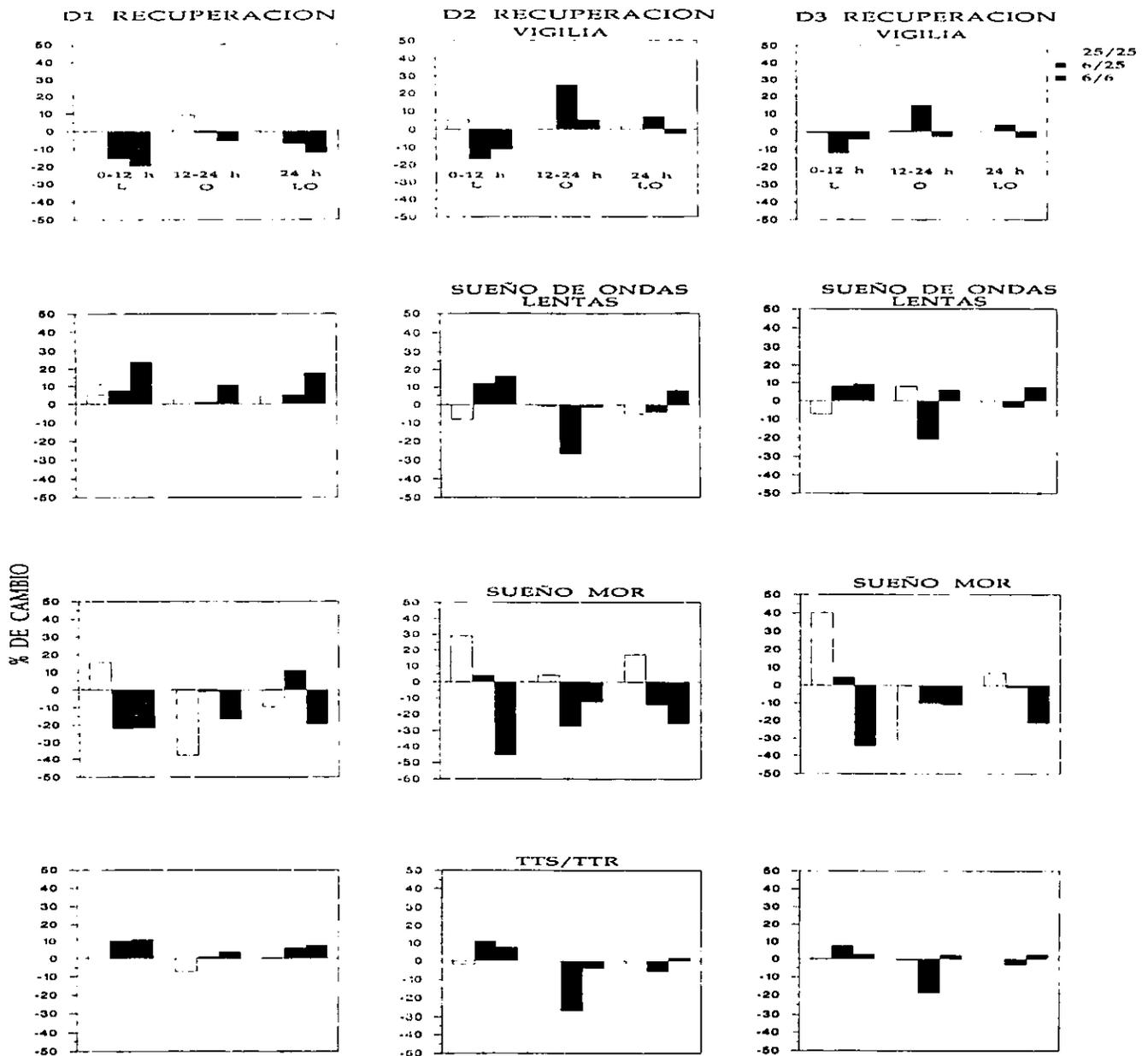


Fig. 25 Porcentajes de cambio por la edad (de 30 a 60 días) en los estados de vigiliacia por separado durante los días D1, D2 y D3 de recuperación, posterior a un periodo de privación de sueño en ratas 25/25, 6/25 y 6/6. Los cambios se indican para cada una de las fases analizadas: L, luz; O, obscuridad y LO, luz y obscuridad. TTS/TOT, tiempo total de sueño respecto al tiempo total de registro.

TABLA IX

PROMEDIO DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA (%) EN RATAS DE 30 DIAS DE EDAD DURANTE LOS DIAS DE REGISTRO ECoG Y EMG

	L 8:00-20:00 h			O 20:00-8:00 h			LO 24 h		
	C	MPr	MCr	C	MPr	MCr	C	MPr	MCr
<u>VIGILIA</u>									
RB	54.2	61.9	27.2	41.4	37.4	31.8	50.1	59.1	29.5
	2.76	4.59	4.03	2.98	1.3	6.42	2.09	2.18	4.8
DR1	52.5	64.1	36.2	35.4	39.9	41.5	44.5	52.9	38.9
	2.24	6.48	3.07	4.11	4.44	3.53	2.99	1.73	2.49
DR2	55.9	47.2	40.8	32.9	39.2	42.7	52	52.1	41.7
	4.33	7.29	2.94	3.13	2.15	2.54	2.43	1.79	2.43
DR3	58.1	57.1	39.6	31.1	38.6	47.6	55.4	56.1	43.6
	4.97	5.73	3.49	1.65	3.63	2.44	2.57	2.09	2.85
<u>SUEÑO DE ONDAS LENTAS</u>									
RB	41	33.5	59.9	50.1	55	54.5	41.7	30.9	57.2
	2.25	3.96	4.71	2.02	1.55	6.01	1.39	1.68	4.62
DR1	43.5	30.7	45.9	47.9	47.8	44.6	40.9	36.1	45.2
	2.6	5.75	2.21	3.46	5.01	1.82	4.85	2.07	1.46
DR2	37.9	45.4	50.9	56.7	52.7	44.5	38.5	38.1	47.7
	3.85	6.89	2.22	2.44	1.95	2.46	2.14	1.47	1.85
DR3	35.7	38.1	51.5	58.2	52.8	41.5	35.1	36	46.5
	3.95	4.95	2.68	1.34	3.33	1.08	2.4	2.1	1.73
<u>SUEÑO DE MOVIMIENTOS OCULARES RAPIDOS</u>									
RB	4.8	4.7	12.9	8.5	7.6	13.7	8.2	10	13.3
	1.1	0.67	1.16	1.25	1.12	1.44	0.85	1.27	0.81
DR1	4	5.2	17.9	16.7	12.3	13.8	14.6	11	15.9
	1.37	1.06	1.89	2.14	0.76	2.38	6.97	1.45	1.98
DR2	6.2	7.4	8.3	10.4	8.1	12.8	9.4	9.8	10.5
	0.72	1.11	1.36	1.63	1	2.47	0.93	0.99	1.85
DR3	6.2	4.8	8.9	10.7	8.6	10.9	9.5	7.9	9.9
	1.52	1.19	1.68	1.34	0.95	2.12	0.55	1.77	1.6
<u>TIEMPO TOTAL DE SUEÑO</u>									
RB	58.6	38.1	72.8	49.9	62.6	68.2	54.3	40.9	70.5
	2.98	4.59	4.03	2.09	1.3	6.42	1.18	2.18	4.8
DR1	47.5	35.9	63.8	64.6	60.1	58.5	55.5	47.1	61.1
	2.24	6.48	3.07	4.11	4.44	3.53	2.99	1.73	2.49
DR2	44.1	52.8	59.2	67.1	60.8	57.3	48	47.9	58.3
	4.33	7.29	2.94	3.13	2.15	2.54	2.43	1.79	2.43
DR3	41.9	42.9	60.4	68.9	61.4	52.4	44.6	43.9	56.4
	4.97	5.73	3.49	1.65	3.63	2.44	2.57	2.09	2.85

C = 25/25
MPr = 6/25
MCr = 6/6

ECoG, electrocorticograma; EMG, electromiograma; L, fase de luz; O, fase de oscuridad; LO, fase de luz-oscuridad; h, horas; RB, registro basal; DR, día de recuperación (1, 2, 3); C, ratas control 25/25; MPr, ratas malnutridas prenatalmente 6/25; MCr, ratas malnutridas crónicamente 6/6. Desviación estandar se indica debajo de cada promedio (en negritas).

TABLA X

PROMEDIO DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA (%) EN RATAS DE 60 DIAS DE EDAD DURANTE LOS DIAS DE REGISTRO ECoG Y EMG

	L 8:00-20:00 h			O 20:00-8:00 h			LO 24 h		
	C	MPr	MCr	C	MPr	MCr	C	MPr	MCr
<u>VIGILIA</u>									
RB	33.8 1.5	36.8 3.01	37.9 2.87	54.1 2.74	58.9 2.73	38.4 3.38	44 1.62	47.8 1.93	38.2 3.06
DR1	30.5 2.76	33.7 2.2	29.1 1.6	48.5 5.55	52.5 3.46	39.1 2.01	39.5 3.54	43.1 2.33	34.1 1.19
DR2	34.3 2.21	32.5 2.84	36.2 3.22	52 4.05	65 2.08	44.9 2.99	43.2 3.05	48.8 1.44	40.6 2.61
DR3	31 2.01	33.9 2.64	37.9 1.21	55.6 5.18	64.4 2.33	46.3 2.29	43.3 3.35	49.2 1.82	42.1 1.65
<u>SUEÑO DE ONDAS LENTAS</u>									
RB	55.3 1.82	56.5 2.08	58.3 2.26	36.3 1.51	32.3 1.89	47.9 3.9	45.8 1.3	44.4 1.63	53.1 2.98
DR1	50.3 2.37	51.4 1.89	56.9 2.18	42.4 4.68	36.5 3.82	49.3 2.63	46.3 3.26	44 2.47	53.1 2.17
DR2	52.2 2.07	59.1 1.93	59.2 3.1	38.2 3.63	27.9 1.86	43.9 2.69	45.2 2.82	43.5 0.95	51.6 2.58
DR3	54 1.99	57 1.96	56.3 1.44	37.9 4.81	28.5 2.27	44 2.47	45.9 3.09	42.8 1.7	50.1 1.8
<u>SUEÑO DE MOVIMIENTOS OCULARES RAPIDOS</u>									
RB	10.9 0.78	6.7 1.52	3.8 0.69	9.6 1.38	8.8 1.35	13.7 0.89	10.2 0.86	7.8 0.46	8.7 0.43
DR1	19.3 1.64	15 1.52	14 1.92	9.1 1.51	10.9 1.15	11.5 1.09	14.2 0.47	12.9 0.69	12.8 1.46
DR2	13.4 0.44	8.4 1.13	4.5 0.86	9.8 1.22	7.1 0.3	11.2 0.58	11.6 0.59	7.7 0.54	7.8 0.56
DR3	15 0.79	9 1.09	5.8 0.91	6.5 0.87	7.1 0.71	9.7 0.94	10.8 0.74	8.1 0.53	7.8 0.86
<u>TIEMPO TOTAL DE SUEÑO</u>									
RB	66.2 1.5	63.2 3.01	62.1 2.87	45.9 2.74	41.1 2.73	61.6 3.38	56 1.62	52.2 1.93	61.8 3.06
DR1	69.5 2.76	66.3 2.2	70.9 1.6	51.5 5.55	47.5 3.46	60.9 2.01	60.5 3.54	56.9 2.33	65.9 1.19
DR2	65.7 2.21	67.5 2.84	63.8 3.22	48 4.05	35 2.08	55.1 2.99	56.8 3.05	51.2 1.44	59.4 2.61
DR3	69 2.01	66.1 2.64	62.1 1.21	44.4 5.18	35.6 2.33	53.7 2.29	56.7 3.35	50.8 1.82	57.9 1.65

C = 25/25
MPr = 6/25
MCr = 6/6

ECoG, electrocorticograma; EMG, electromiograma; L, fase de luz; O, fase de oscuridad; LO, fase de luz-oscuridad; h, horas; RB, registro basal; DR, día de recuperación (1, 2, 3); C, ratas control 25/25; MPr, ratas malnutridas prenatalmente 6/25; MCr, ratas malnutridas crónicamente 6/6. Desviación estandar se indica debajo de cada promedio (en negritas).

alimenticias. Se observó una tendencia a la reducción de la VIG, un aumento en el SOL y un aumento en el TTS/TOT. Sin embargo, el porcentaje de cambio por la edad en el patrón de respuesta compensatoria del SMOR fue diferente, ya que mientras en los sujetos del grupo 25/25 el porcentaje aumenta con la edad, este porcentaje de SMOR se reduce en los grupos 6/25 y 6/6. Durante la FO del DR1, el SMOR presentó también la reducción del SMOR en los grupos 25/25 y 6/6.

Durante los DR2 y DR3 (fig. 25, parte intermedia y lado derecho), los cambios más importantes se apreciaron en las condiciones alimenticias con deficiencia en proteínas (6/25 y 6/6). Al analizar la VIG, el grupo 6/25 disminuyó su porcentaje en la FL y lo aumentó en la FO. En esta misma condición de nutrición, se apreció durante la FO una reducción de SOL y del TTS/TOT. En cuanto al SMOR, las ratas control 25/25 aumentaron su porcentaje en la FL, mientras que los animales de la condición 6/6 redujeron su porcentaje. Ambas condiciones deficientes en proteínas (6/25 y 6/6) disminuyeron el porcentaje de SMOR durante la FO, en tanto que los animales del grupo 25/25 presentaron esta reducción sólo durante el DR3 de la misma FO. Respecto al TTS/TOT, el principal cambio fue la reducción mayor al 15% en las ratas 6/25, en los días DR2 y DR3 durante la FO.

Es importante indicar, que la respuesta compensatoria posterior a la privación de sueño en ratas jóvenes depende del antecedente alimenticio perinatal de los sujetos. Un ejemplo de ello se observó en el DR1 (fig. 25, parte izquierda), en el cual las ratas control (25/25) durante la FL reducen su porcentaje de VIG, y aumentan tanto el SOL como el SMOR (aunque estuvo más acentuado el aumento de SMOR). En tanto que las ratas 6/25 presentaron una respuesta diferente de la condición control, un aumento de SOL y una reducción en el SMOR. Por su parte, las ratas 6/6 tuvieron un porcentaje menor de VIG, al igual que los grupos 25/25 y 6/25. Sin embargo, para el SOL y el SMOR, el cambio por la edad fue más drástico debido al aumento notable de SOL y la reducción de SMOR.

La mayor cantidad de cambios por la edad estuvieron presentes en los grupos con malnutrición (6/25 y 6/6) y en las comparaciones entre estos. En la mayoría de los casos, los cambios fueron diferentes de aquellos que presentaron las ratas control (25/25).

Las diferencias en el patrón compensatorio de los estados de vigilancia entre el grupo control 25/25 y el grupo con malnutrición prenatal 6/25 fueron de menor magnitud que aquellas

encontradas entre los grupos 25/25 y 6/6. Hubo diferencias en la respuesta compensatoria entre los animales malnutridos (grupos 6/25 y 6/6) evaluada durante el periodo de recuperación.

Las modificaciones por la edad en los estados de vigilancia de las ratas control 25/25, apuntaron a consolidar su patrón fásico normal. Mientras que las ratas malnutridas prenatalmente 6/25, tuvieron cambios más drásticos por la edad, en la FL del DR1 y en la FO del DR2. Finalmente, las modificaciones por la edad de los sujetos del grupo 6/6 fueron más drásticas que aquellas del grupo 6/25. No obstante, la magnitud de recuperación dependió de la edad analizada

La restitución alimenticia posnatal mejoró la expresión del patrón circadiano de los estados de vigilancia, sin embargo el efecto sobre el sueño MOR mostró deficiencias. En la mayoría de los casos, el patrón compensatorio de VIG y de SMOR del grupo control (25/25) difiere grandemente de aquel mostrado por las condiciones con malnutrición (6/25 y 6/6).

La malnutrición hipoproteínica prenatal (6/25) y la malnutrición crónica (6/6) causaron la reducción del porcentaje de SMOR, sin embargo la malnutrición prenatal (6/25) lo hizo de manera menos intensa en ambas fases, lo que podría indicar que la restitución alimenticia posnatal mejora la expresión del patrón circadiano de los estados de vigilancia. El grupo 25/25 mostró una tendencia a aumentar su porcentaje en ambas fases.

El empleo de la privación total de sueño por locomoción forzada en ratas de 30 días de edad, sólo permitió determinar diferencias significativas aisladas en los estados de vigilancia al comparar las condiciones nutricionales 6/25-6/6 en el DR1 y 25/25-6/6 principalmente en el DR3.

En las ratas de 30 días de edad, sólo se encontraron cambios circunscritos a los periodos transicionales de oscuridad-luz y de luz-oscuridad en todos los estados de vigilancia. En el grupo de 60 días de edad, la respuesta compensatoria de los estados de vigilancia fue afectada drásticamente por la malnutrición hipoproteínica principalmente en el DR2 y DR3 (respuesta de largo plazo), en ambas fases. Entre las principales modificaciones estuvieron el rebote reducido de SMOR en ambas condiciones de malnutrición (6/25 y 6/6), el porcentaje mayor de SOL y la reducción de la VIG en las ratas malnutridas crónicamente en comparación con los animales bien alimentados (25/25). La respuesta compensatoria de los estados de vigilancia difiere grandemente entre ambas edades evaluadas (30 y 60 días), manifestándose más claramente en

las ratas de 60 días de edad, lo que indica la existencia de efectos de largo plazo. Las diferencias entre las ratas 25/25 y las ratas malnutridas (6/25 y 6/6) fueron en la alteración en la respuesta compensatoria de estas últimas.

III.3. *Análisis por bandas de frecuencia del ECoG*

La realización de este tipo de análisis se justifica porque en la evaluación normal del EEG del sueño por el criterio de la cuantificación visual, que permite investigar los parámetros de eficiencia del sueño y la descripción de la distribución temporal de los estados de sueño clásicos, no se considera la dinámica del EEG. Además, ciertas alteraciones en el EEG del sueño inducidas tal vez por condiciones patológicas, tales como la malnutrición, no pueden ser reconocidas, especialmente si esta involucrado un rango de frecuencia específico (*Borbély y cols., 1981*). El análisis por bandas de frecuencia representa los componentes de frecuencia específicos que están involucrados en el procesamiento de la información durante el sueño, y permite considerar el curso temporal (circadiano) y la relación que existe entre cada banda de frecuencia analizada. (*Bronzino y cols., 1987; Corsi-Cabrera y cols., 1992; Szeto, 1990; Grasing y Szeto, 1992; Mann y cols., 1993*).

III.3.1. *Registro basal*

III.3.1.1. *Ratas de 30 días de edad*

Este análisis se realizó únicamente entre las ratas de los grupos 25/25 y 6/25. El análisis estadístico entre estas dos condiciones de nutrición, no mostró diferencias significativas en las bandas de frecuencia del ECoG (**fig. 26**). No obstante, en la FL fue evidente una mayor potencia relativa (% log μV^2) de las ratas 25/25 en comparación con el grupo 6/25, en la banda de 0.5-3.75 Hz del ECoG, y menor potencia relativa en la banda de 4.0-6.75 Hz. En las bandas de frecuencia de 7.0-11.75 Hz y 12.0-25.0 Hz, ambas condiciones mostraron una tendencia similar a lo largo de la FL y la FO.

III.3.1.2. *Ratas de 60 días de edad*

Fueron evaluados tres grupos nutricionales: 25/25, 6/25 y 6/6. En el análisis de la banda de

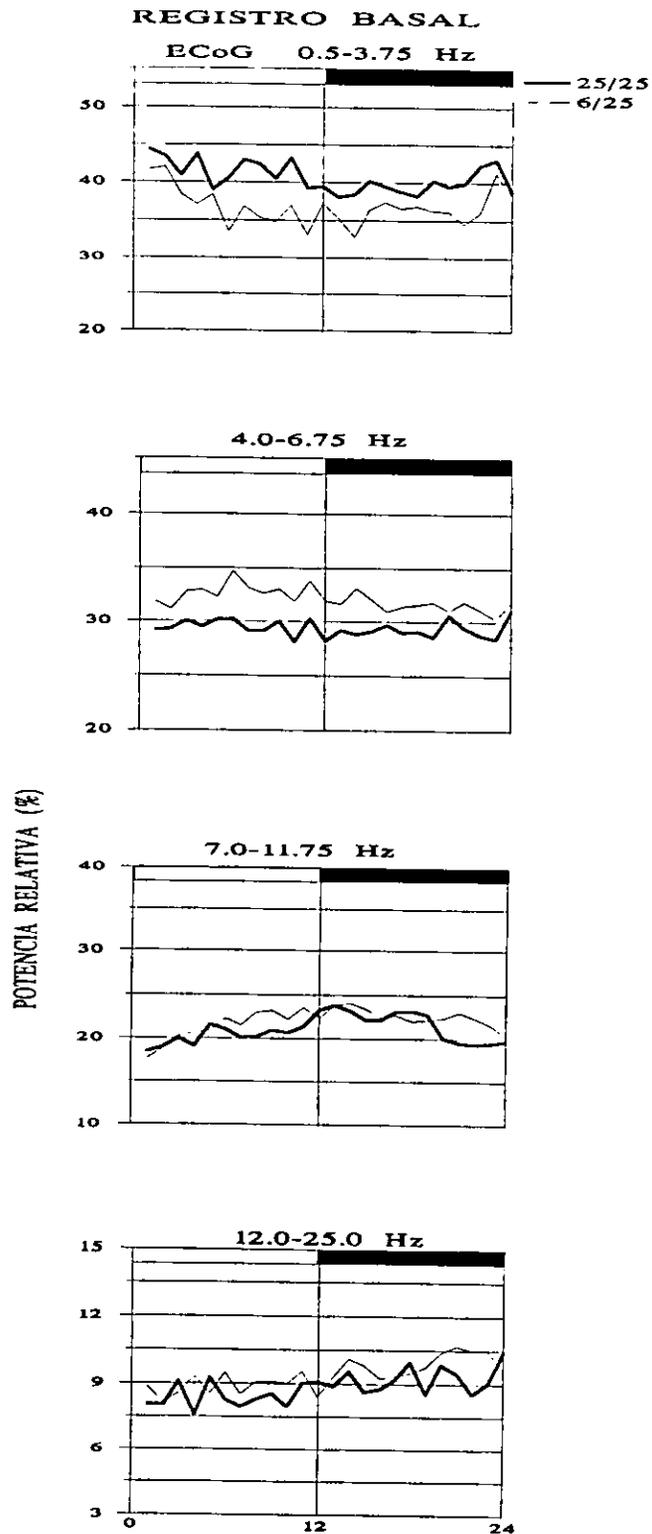


Fig. 26 Patrón circadiano de los valores de densidad de potencia relativa (% de μV^2) de las bandas de frecuencia del ECoG : 0.5-3.75 Hz; 4.0-6.75 Hz; 7.0-11.75 Hz; 12.0-25.0 Hz, de ratas SD 25/25 y 6/25 de 30 días de edad durante el día de registro basal. Las barras horizontales blancas y negras ubicadas en la parte superior indican los periodos de luz y oscuridad de 12 horas respectivamente. Nótese la ausencia de diferencias significativas entre las condiciones de nutrición analizadas.

0.5-3.75 Hz (**fig. 27**), no se encontraron diferencias significativas entre las condiciones alimenticias. Sin embargo, las ratas 6/25 y 6/6 tuvieron mayor potencia relativa respecto a las ratas 25/25. En la banda de 4.0-6.75 Hz, el grupo 25/25 presentó una mayor potencia relativa respecto del grupo 6/25, en el último tercio de la FO (** $p \leq 0.01$). En la banda de frecuencias de 7.0-11.75 Hz, únicamente se encontraron en porción media de la FO, una mayor potencia relativa en los sujetos del grupo 6/25 respecto al grupo 6/6 (* $p \leq 0.05$). Mientras que en el análisis de la banda 12.0-25.0 Hz, no mostró diferencias significativas.

III.3.2. *Periodo de recuperación. Efecto de la privación total de sueño.*

III.3.2.1. *Ratas de 30 días de edad*

Durante el DR1 (**fig. 28**, lado izquierdo), el grupo 25/25 tuvo una mayor potencia relativa en la banda 0.5-3.75 Hz que el grupo 6/25 en ambas fases (FL y FO). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En el rango de frecuencias de 4.0-6.75 Hz, los animales del grupo 6/25 presentaron una potencia relativa significativamente mayor que los animales de la condición 25/25 (* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$), durante las primeras cuatro horas de la FL. Este efecto también fue encontrado en la banda de frecuencias de 7.0-11.75 Hz, en la última hora de la FO (* $p \leq 0.05$). No se encontraron diferencias significativas en el DR1 entre ambas condiciones alimenticias en la banda de 12.0-25.0 Hz. Durante los DR2 y DR3 (**fig. 28**, parte intermedia y lado derecho), se observaron mayores diferencias significativas entre los sujetos 25/25 y 6/25, en todas las bandas analizadas (principalmente en las bandas de 0.5-3.75 Hz y 4.0-6.75 Hz) en ambas fases.

Durante el DR2, las ratas 25/25 tuvieron una mayor potencia relativa en la banda de 0.5-3.75 Hz que los animales 6/25, durante casi toda la FL y sólo se encontraron tres valores estadísticamente significativos en la FO (* $p \leq 0.05$). En el rango de 4.0-6.75 Hz, las ratas 6/25 tuvieron mayor potencia relativa (* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$) que las ratas 25/25 en ambas fases. También se encontró que en la banda de 7.0-11.75 Hz, las ratas 6/25 presentaron una mayor potencia relativa respecto al grupo 25/25, sólo durante la primera hora de la FL (* $p \leq 0.05$); así como también en el rango de 12.0-25.0 Hz durante una hora intermedia de la FL y durante una hora al final de la FO (* $p \leq 0.05$).

Durante el DR3, en la banda 0.5-3.75 Hz, se encontraron resultados similares a los encontrados

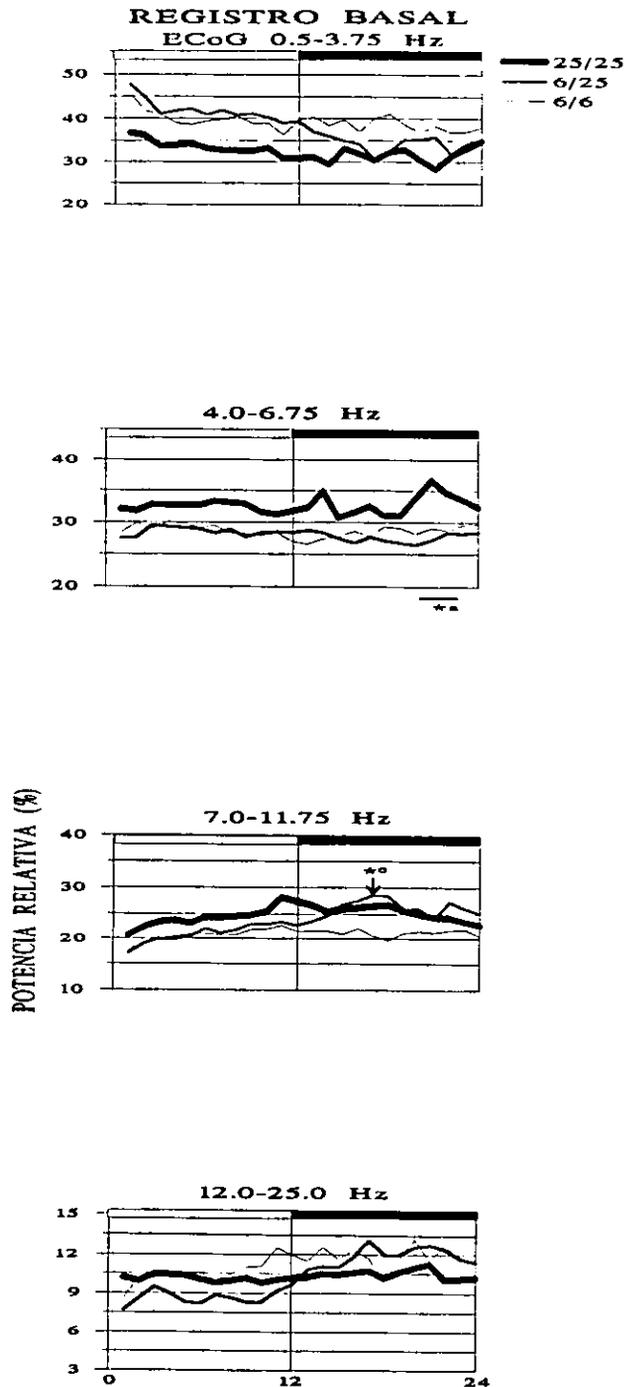


Fig. 27 Patrón circadiano de los valores de densidad de potencia relativa (% de μV^2) de las bandas de frecuencia del ECoG : 0.5-3.75 Hz; 4.0-6.75 Hz; 7.0-11.75 Hz; 12.0-25.0 Hz, de ratas SD 25/25, 6/25 y 6/6 de 60 días de edad durante el día de registro basal. Indicaciones: a- diferencias entre las condiciones 25/25 y 6/25; b- diferencias entre 25/25 y 6/6; c- diferencias entre 6/25 y 6/6. Diferencias significativas: * $p \leq 0.01$, ** $p \leq 0.001$ (Prueba de Tukey post hoc).

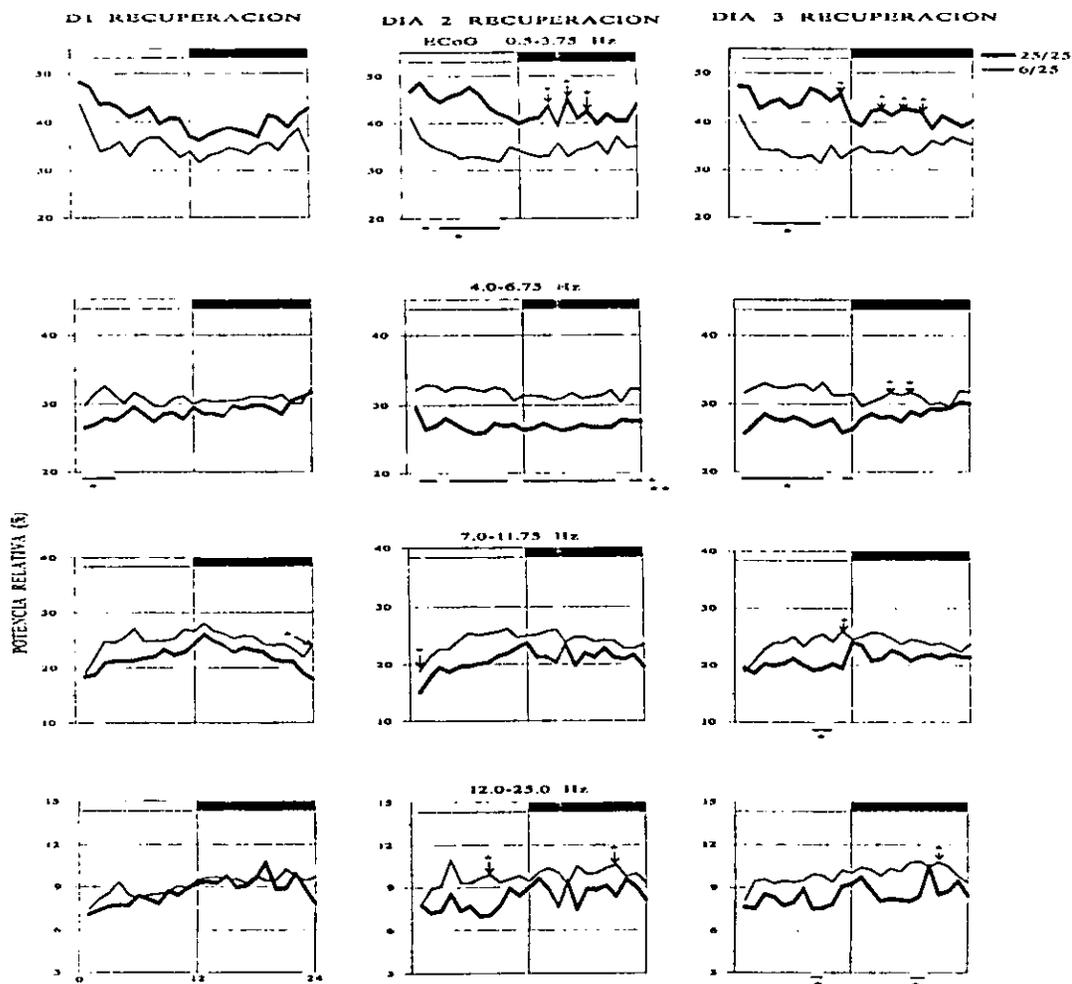


Fig. 28 Patrón circadiano de los valores de densidad de potencia relativa (% de μV^2) de las bandas de frecuencia del ECoG : 0.5-3.75 Hz; 4.0-6.75 Hz; 7.0-11.75 Hz; 12.0-25.0 Hz, de ratas SD 25/25 y 6/25 de 30 días de edad durante los días D1, D2 y D3 de recuperación, posterior al periodo de privación de sueño. Diferencias significativas: * $p \leq 0.01$ (Prueba de Tukey *post hoc*).

en la DR2, donde el grupo 25/25 presentó una potencia relativa mayor (* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$). En las bandas de 4.0-6.75 Hz, 7.0-11.75 Hz y 12.0-25.0 Hz se mantuvo la mayor potencia relativa de las ratas 6/25 en comparación con las ratas 25/25. En la banda de 4.0-6.75 Hz, este efecto se encontró en la FL y en dos valores situados a la mitad de la FO. En el rango de 7.0-11.75 Hz, el mismo efecto se encontró durante tres horas situadas en el último tercio de la FL. Mientras que en la banda de 12.0-25.0 Hz, la mayor potencia relativa fue encontrada durante dos horas de la FL y tres horas de la FO.

En la **figura 29** se muestra una comparación entre las ratas 25/25 y 6/25 de 30 días de edad en el patrón circadiano de cada una de las bandas de frecuencia del ECoG durante los días de recuperación respecto al día de registro basal. No hubo diferencias significativas entre el RB vs los días DR1, DR2 y DR3 en las condiciones de dieta analizadas de manera independiente. La **figura 30** representa el total de los datos de las bandas de frecuencia del ECoG en las ratas control y malnutridas prenatalmente a lo largo de los días experimentales, donde se presenta un panorama global del ECoG en las ratas de 30 días analizadas, donde la potencia del ECoG fue evaluada como el log de μV^2 .

III.3.2.2. Ratas de 60 días de edad.

Durante los tres días de recuperación posteriores a la privación de sueño aumentaron las diferencias encontradas en el RB (**fig. 31**) entre las condiciones de nutrición, particularmente en las bandas de 0.5-3.75 Hz, 4.0-6.75 Hz y 7.0-11.75 Hz del ECoG. Al analizar la banda de 12.0-25.0 Hz durante los tres días de recuperación, no se encontraron diferencias significativas entre las condiciones alimenticias evaluadas.

Al analizar la banda de 0.5-3.75 Hz, el grupo 6/6 tuvo una potencia relativa significativamente mayor que los animales del grupo 25/25 y 6/25 durante los tres días de recuperación (DR1, DR2 y DR3). Este efecto fue mas evidente en la FO de los días de recuperación (* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$). No obstante, también se observaron algunas diferencias significativas al inicio y al final de la FL (* $p \leq 0.05$). El contenido de potencia relativa analizado en el rango de 4.0-6.75 Hz de las ratas 25/25, por el contrario fue mayor que aquel del grupo 6/25 en ambas fases (FL y FO) del DR1, DR2 y DR3. Aunque también se apreció la misma tendencia de las ratas 25/25 respecto de las 6/6, principalmente en el DR3.

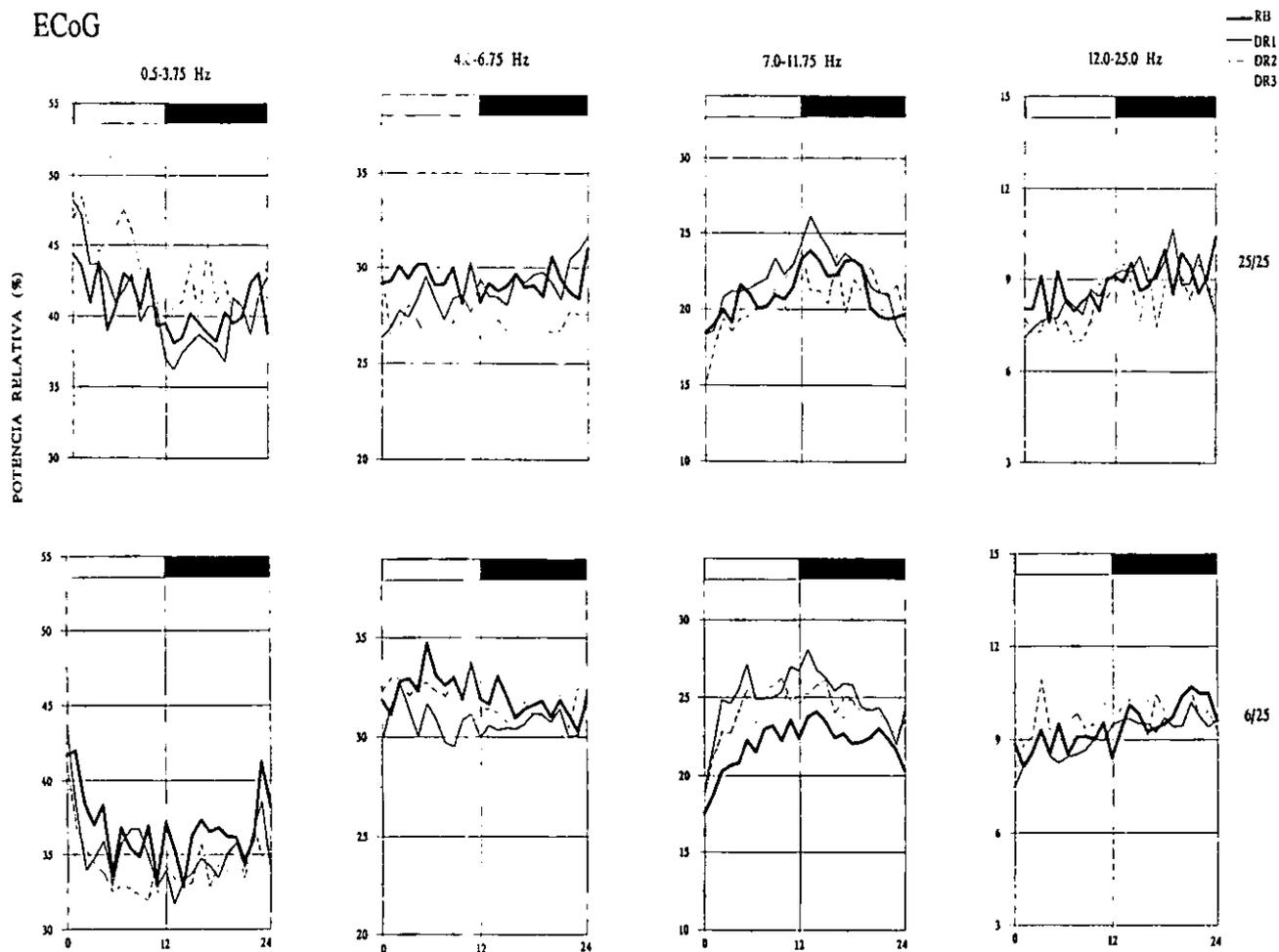


Fig. 29 Comparación entre el patrón circadiano de las bandas de frecuencia del ECoG de ratas de 30 días de edad 25/25 y 6/25 y de su respuesta compensatoria durante los días de recuperación (DRI, DR2 y DR3) respecto del registro basal (RB). No se encontraron diferencias significativas al realizar la comparación entre los días experimentales en cada condición de dieta analizada de manera independiente.

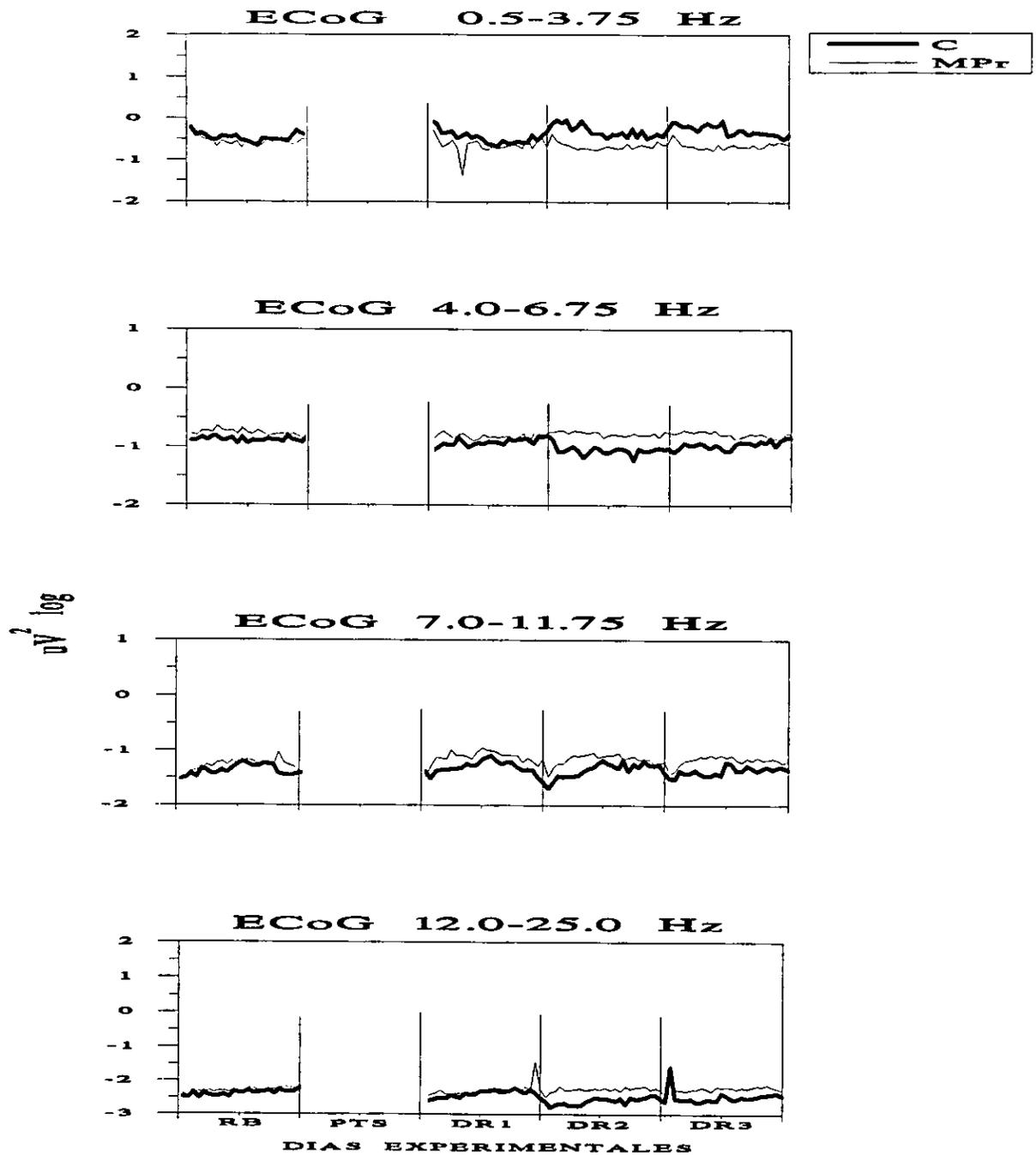


Fig. 30 Distribución temporal de la potencia relativa ($\log \mu V^2$) de las bandas de frecuencia del EcoG de ratas control (C) y malnutridas prenatalmente (MPr) de 30 días de edad durante los días experimentales de registro.

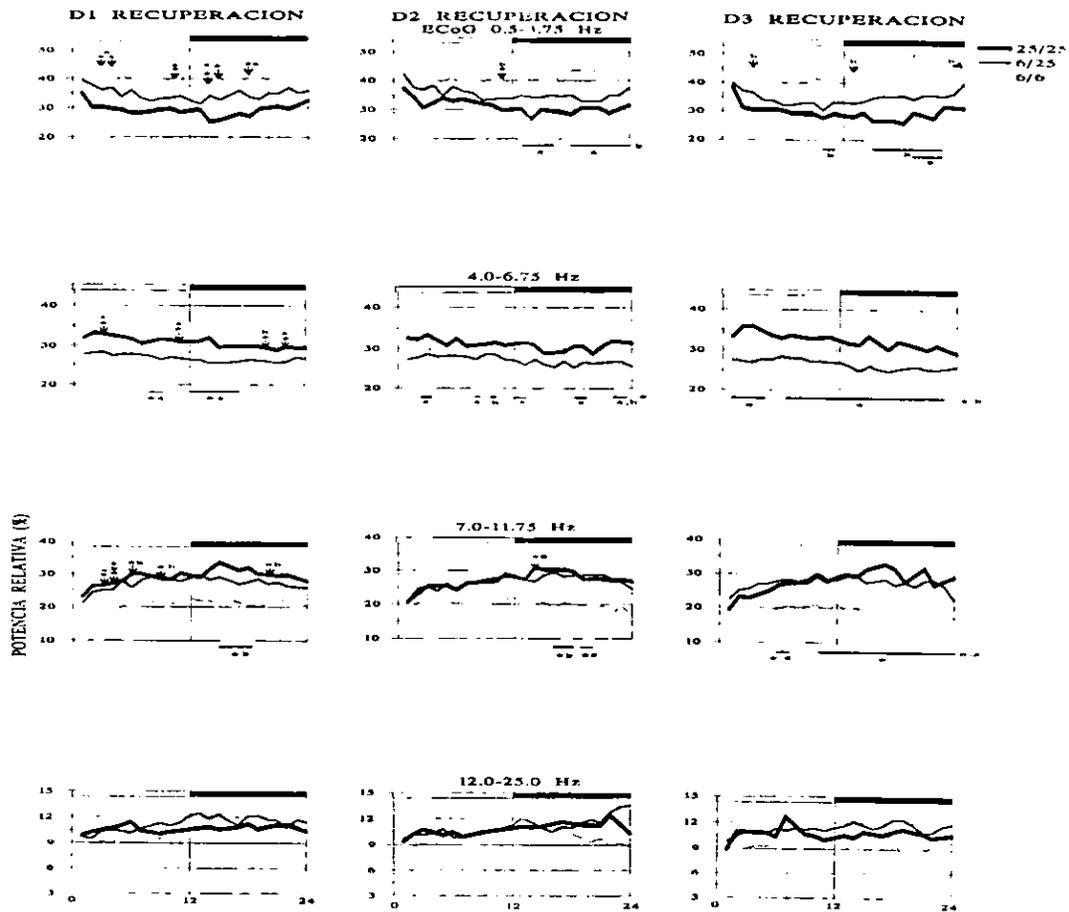


Fig. 31 Patrón circadiano de los valores de densidad de potencia relativa (% de μV^2) de las bandas de frecuencia del ECoG : 0.5-3.75 Hz; 4.0-6.75 Hz; 7.0-11.75 Hz; 12.0-25.0 Hz, de ratas SD 25/25 y 6/25 de 60 días de edad durante los días D1, D2 y D3 de recuperación, posterior al periodo de privación de sueño. Indicaciones: a- diferencias entre las condiciones 25/25 y 6/25; b- diferencias entre 25/25 y 6/6; c- diferencias entre 6/25 y 6/6. Significancias: * $p \leq 0.01$ (Prueba de Tukey *post hoc*). Las líneas horizontales delgadas situadas debajo de cada gráfica indican el intervalo de horas donde se encontraron diferencias significativas. De la misma forma, las flechas indican diferencias significativas.

El análisis de la banda de 7.0-11.75 Hz del DR1 mostró que las ratas 25/25 presentaron una mayor potencia relativa que los animales del grupo 6/6 en ambas fases. Mientras que durante el DR2, tanto los grupos 25/25 como 6/25 tuvieron una mayor potencia que el grupo 6/6, principalmente en la FO (* $p \leq 0.05$). De igual forma, en el análisis del DR3, se encontró que ambos grupos 25/25 y 6/25 tuvieron una potencia relativa mayor que las ratas 6/6 en ambas fases (* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$). No se encontraron diferencias significativas de las comparaciones realizadas entre las condiciones nutricionales analizadas para la banda de frecuencias del ECoG de 12.0-25.0 Hz, tanto en el RB como en los DR1, DR2 y DR3. La condición de malnutrición prenatal (6/25) tuvo una menor potencia relativa en el ECoG de la banda de 0.5-3.75 Hz respecto al grupo control-25/25 en los animales de 30 días de edad y mayor en la banda de 4.0-6.75 Hz, durante el registro basal. No hubo diferencias entre los grupos 25/25 y 6/25 en los rangos de 7.0-11.75 Hz y 12.0-25.0 Hz. Por el contrario, a la edad de 60 días, la potencia relativa de los grupos 6/25 y 6/6 fue mayor que el grupo control 25/25 en el rango de 0.5-3.75 Hz. A su vez, en el grupo 25/25 la potencia relativa en la banda de 4.0-6.75 Hz fue mayor que aquella del grupo 6/25 y también mayor que el grupo 6/6 en la FO. No se presentaron diferencias entre las condiciones nutricionales al evaluar el rango de 12.0-25.0 Hz. De manera adicional, en la **figura 32** se muestra la comparación entre las ratas 25/25, 6/25 y 6/6 de 60 días de edad en el patrón circadiano de cada una de las bandas de frecuencia del ECoG durante los días de recuperación respecto al día de registro basal. No se encontraron diferencias significativas notables entre el RB vs los días DR1, DR2 y DR3 en las condiciones de dieta analizadas de manera independiente. Durante el registro basal la malnutrición hipoproteínica alteró de manera diferente la actividad del ECoG de ratas jóvenes de 30 y 60 días de edad, los diferentes rangos de frecuencia del ECoG. Las alteraciones fueron más intensas principalmente en las bandas 0.5-3.75 Hz y 4.0-6.75 Hz. La privación total de sueño acentuó en el periodo de recuperación las diferencias entre la condición control y la de malnutrición en las bandas del ECoG analizadas en el registro basal. De acuerdo al análisis de la potencia relativa de las bandas de frecuencia del ECoG del presente estudio, la malnutrición hipoproteínica ejerce sus efectos a largo plazo, ya que las principales diferencias entre los grupos 25/25 y 6/25 se presentaron en los animales de 60 días (en las bandas de 0.5-3.75 Hz y 4.0-6.75 Hz. El efecto sobre cada banda del ECoG dependió del tipo de malnutrición experimentado.

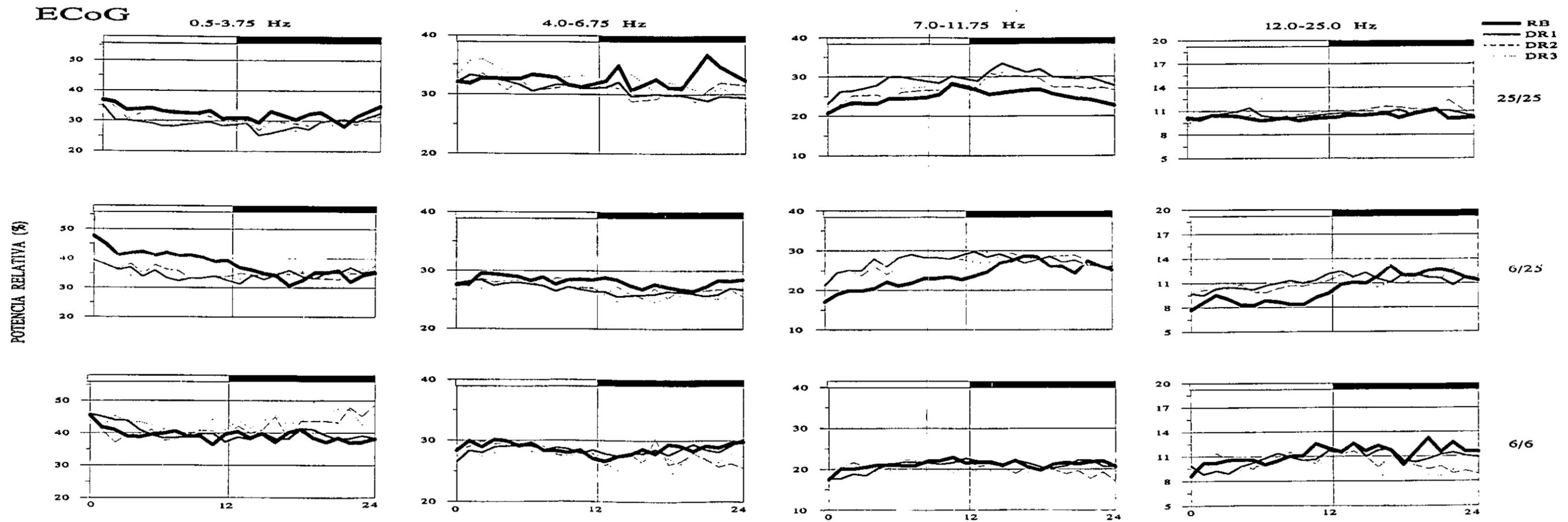


Fig. 32 Comparación entre el patrón circadiano de las bandas de frecuencia del ECoG de ratas de 60 días de edad 25/25 , 6/25 y 6/6 y de su respuesta compensatoria durante los días de recuperación (DR1, DR2 y DR3) respecto del registro basal (RB). No se encontraron diferencias significativas al realizar la comparación entre los días experimentales en cada condición de dieta analizada de manera independiente.

IV. DISCUSION

En el presente estudio se investigó la vulnerabilidad del patrón circadiano del sueño y de las actividad del ECoG de ratas jóvenes a la influencia de la malnutrición hipoproteínica prenatal, empleando a la privación del sueño para analizar la participación de los estados de vigilancia y de cada banda de frecuencia del ECoG en la respuesta compensatoria de las ratas rehabilitadas posnatalmente respecto de las bien alimentadas.

◆ *Estados de Vigilancia (Registro basal)*

La consolidación del patrón fásico de los estados de vigilancia (variación en amplitud que se observa durante las fases de luz y de oscuridad) fue diferente entre las ratas control (25/25) de 30 y 60 días de edad, lo que indica que durante el periodo comprendido entre estas dos edades se presentan cambios en el desarrollo. Los animales de 60 días de edad del presente estudio exhibieron un patrón temporal del sueño y de la actividad del ECoG bien definido. Previamente, tanto Ibuka (1984) como de Alföldi y cols., (1990) determinaron que el patrón temporal de ciertos estados del sueño se establece posterior al destete, próximo a los 40 días de edad en la rata, mientras que el patrón del sueño adulto se establece entre los 90 y 120 días de edad.

Por otra parte, las diferencias en los parámetros del sueño entre las edades de 30 y 60 días podrían estar asociadas a los cambios fisiológicos que ocurren en paralelo durante estas edades, tales como su proximidad al destete (ratas de 30 días) y el inicio de la etapa reproductiva (ratas de 60 días).

La malnutrición crónica (pre y posnatal-6/6) afectó la consolidación del patrón fásico de los estados de vigilancia, en tanto que la malnutrición hipoproteínica prenatal 6/25, sólo modificó al sueño MOR. Una respuesta similar fue reportada previamente por Forbes y cols., (1977) al analizar la distribución temporal del sueño en ratas adultas. Recientemente, Fagioli y Salzarulo (1998) mostraron un deterioro en el desarrollo de la regulación circadiana del sueño-vigilia en infantes malnutridos, ya que la relación entre el momento del día, el tipo de sueño y el número de turnos y duración de la vigilia es más débil comparado con los sujetos control. También, los

aspectos temporales de otras conductas, como la ingesta de agua (*Hall y cols., 1978; Aguilar-Roblero y cols., 1997*) y la actividad motora espontánea en ratas (actividad exploratoria y conducta de juego) (*Escobar y cols., 1996*) son severamente afectados por la malnutrición hipoproteínica crónica, sin embargo a la fecha se desconoce si en el modelo de ratas rehabilitadas posnatalmente también son afectadas estas conductas.

El patrón temporal de los estados de vigilancia de las ratas con rehabilitación alimenticia 6/25 tuvo cierta semejanza respecto aquel de las ratas control 25/25. Por el contrario, hubo diferencias entre las condiciones de dieta 6/25 y 6/6, y entre los grupos 25/25 y 6/6. La magnitud de esta diferencia dependió de la edad analizada (30 y 60 días), además el grupo 6/6 también presentó cambios por la edad.

Las diferencias significativas encontradas en los estados de VIG, SOL y TTS, se presentaron principalmente en la fase de obscuridad, en tanto que las diferencias en el sueño MOR se observaron en ambas fases.

En el presente estudio, la malnutrición proteínica causó una reducción en la vigilia, un aumento en el SOL, y un efecto dependiente de la edad evaluada en el SMOR y el TTS (aumento).

En estudios previos, se reportaron alteraciones en los parámetros del sueño en diversos modelos de malnutrición como la deficiencia crónica en el porcentaje de proteína en la dieta (*Forbes y cols., 1977, Cintra y cols., 1988*) y la cantidad de alimento insuficiente (*Jacobs y McGinty, 1971; Borbély, 1977; Salas y cols., 1983*). Los principales efectos de estos estudios consistieron de la reducción en el porcentaje de SOL y de SMOR y el acortamiento del TTS, principalmente en la FO. Las diferencias entre los procedimientos empleados al evaluar animales jóvenes y adultos (la edad de los animales, al tiempo de registro y al momento y grado de malnutrición empleadas) limitan la comparación.

En este estudio, muchas de las diferencias causadas por la malnutrición hipoproteínica al analizar los estados de vigilancia y las bandas de frecuencia del EEG, estuvieron presentes principalmente en la fase de obscuridad y en las etapas de transición de la fase de luz/obscuridad o de la fase de obscuridad/luz.

Al respecto, se han reportado la existencia de modificaciones en los aspectos temporales de ciertos patrones conductuales (*Forbes y cols., 1977, Hall y cols., 1978, Cintra y cols., 1988, Escobar y cols., 1996*), que se han interpretado como una incapacidad de los animales

malnutridos para responder a las fluctuaciones de luz:oscuridad. De acuerdo a la naturaleza fotoperiódica de tales alteraciones es probable que diversos componentes del sistema circadiano se alteren por la malnutrición hipoproteínica perinatal. Herbert y Reiter (1981) encontraron una disminución en la amplitud y un retardo de fase del ritmo de la melatonina plasmática en ratas sometidas a la malnutrición hipoproteínica crónica. Desde el punto de vista estructural, hay una reducción en el tamaño de las células de la glándula pineal (Weaker y Herbert, 1984) y de diversos tipos celulares del núcleo supraquiasmático (Cintra y cols., 1994), así como también en la inmunodetección de células-VIP y de células gliales en el núcleo supraquiasmático de ratas malnutridas crónicamente (Aguilar-Roblero y cols., 1997). Por otro lado Granados-Fuentes y cols., (1995) mostraron, en un estudio electrofisiológico, la presencia de un mayor número de células que responden a los pulsos de luz en el área circundante al núcleo supraquiasmático de las ratas malnutridas crónicamente respecto a las controles.

Cabe mencionar, que la influencia de la malnutrición sobre los seres vivos se presenta de manera difusa en todos los sistemas del organismo. Para poder dar una explicación de los efectos que ocasiona la malnutrición sobre los estados de vigilia y sobre el ECoG de las ratas evaluadas en el presente estudio, existen diversas líneas de evidencia que apuntan a que las alteraciones del sueño en los animales malnutridos se deben a 1) la alteración en los procesos biosintéticos de los neurotransmisores que participan en cada uno de los estados de vigilia, 2) a las modificaciones en los procesos de maduración cerebral de las estructuras involucradas en la regulación del sueño, 3) a la alteración en los mecanismos de termorregulación, y 4) a las modificaciones en los procesos metabólicos y endócrinos de las ratas malnutridas.

Primeramente, se sabe que la neuroquímica del sueño es una parte fundamental en los mecanismos de regulación y control de los estados de vigilia. Se ha demostrado que la malnutrición hipoproteínica produce alteraciones en algunos sistemas de neurotransmisión involucrados en la generación y el mantenimiento del sueño, tales como los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico, catecolaminérgico, dopaminérgico, gabaérgico, etc. entre otros (tabla V). Las modificaciones se han presentado en los procesos de síntesis, liberación, almacenamiento, degradación, recaptura y número de receptores del neurotransmisor. La malnutrición hipoproteínica crónica (6/6) en ratas eleva los niveles de 5-HT cerebral desde el

nacimiento hasta la edad adulta (*Stern y cols., 1975; Resnick y Morgane, 1984*). Este aumento de la 5-HT podría asociarse con el elevado porcentaje de SOL encontrado en los sujetos con malnutrición crónica. Además, Chafetz (*1990*) señaló que las ratas malnutridas con una actividad serotoninérgica elevada en el SNC son menos activas y menos reactivas a los estímulos, consumen menos alimento y presentan menor contacto social que los animales con una actividad serotoninérgica reducida.

Por su parte, en los sujetos con malnutrición prenatal, la situación es diferente, ya que no se encontraron diferencias en la concentración de 5-HT en diversas regiones cerebrales entre ratas control 25/25 y las ratas con malnutrición prenatal (6/25) (*Blatt y cols., 1994*). Sin embargo, se observó una reducción en la densidad de fibras serotoninérgicas y una reducción en los sitios de captación para 5-HT en el hipocampo de las ratas malnutridas prenatalmente (6/25), así como también la alteración en los mecanismos de activación biosintética de la 5-HT cerebral, indicada por el aumento en la activación de la enzima triptófano hidroxilasa TrpOHasa en los animales con malnutrición gestacional (*Manjarréz y cols., 1994, 1996*). Adicionalmente, en las ratas malnutridas prenatalmente (6/25) se han reportado variaciones dinámicas durante la etapa posnatal en los niveles de dopamina (DA), serotonina (5-HT) y norepinefrina (EN) de las ratas malnutridas prenatalmente (*Chen y cols., 1997*) pero el daño por malnutrición proteínica prenatal parece ser contrarrestado después de un periodo de restitución alimenticia posnatal. Tanto la 5-HT como la DA (sólo en el estriado) aumentan desde el nacimiento hasta los 45 días de edad y disminuyen a los 90 días. Mientras que la NA y la DA presentan niveles bajos a los 30 días de edad, aumentando posteriormente, y además la malnutrición prenatal aumentó la liberación de la DA y sus metabolitos, triptófano, y ácido 5 hidróxi-indol acético en rabanadas de hipocampo de ratas de 15, 30, 90 y 220 días de edad (*Chen y cols., 1995*). Alfaro y cols., (*1996*) determinaron que los niveles de 5-HT en el NRD y en el NSQ de ratas malnutridas prenatalmente (6/25) son muy similares a los mostrados por las ratas control de 60 días de edad, lo que indica que la restitución alimenticia posnatal revierte de manera parcial los efectos de la malnutrición prenatal.

La alteración en el sueño MOR en las ratas malnutridas crónicamente 6/6 y malnutridas prenatalmente (6/25) pudiera estar asociada con ciertos cambios en el sistema colinérgico, puesto que se ha demostrado que este participa de manera importante en la regulación y el

control del sueño y posee un papel crucial en la generación y regulación del sueño MOR (*Calvo y cols., 1992; Datta y cols., 1992; Gnadt y Pegram, 1986; Hernández-Peón y cols., 1963; Hobson, 1989; Jouvet, 1972; Velázquez-Moctezuma y cols., 1990*). Se sabe que la malnutrición hipoproteínica crónica reduce la concentración de Ach en ratas adultas (*Rajalahshmi y cols., 1974*), sin embargo la restitución alimenticia posnatal siguiente a un periodo de malnutrición hipoproteínica prenatal, restauró a valores normales la concentración de acetilcolina (*Kulkarni y Gaitonde, 1982*). Si bien la restitución alimenticia posnatal mejora ciertos aspectos de la biosíntesis de la acetilcolina, persisten otras alteraciones debido a la malnutrición prenatal en el sistema colinérgico, entre ellas la reducción de los sitios de captación y el número de receptores colinérgicos (*Blatt y cols., 1991*).

Por otra parte, la malnutrición impuesta en diversas etapas del desarrollo cerebral, produce cambios morfométricos en estructuras que participan en la regulación del sueño y en los tipos de actividad del EEG, tales como el núcleo reticular talámico (*Salas y cols., 1986*), el hipocampo (*Hammer, 1981; Andrade y cols., 1995; De Bassio y cols., 1994*), el tallo cerebral (*Johnson y Yoesle, 1975; Hammer, 1981; Hammer y van Martens, 1981*), la corteza (*Dyson y Jones, 1976; Jones y Dyson, 1981; Salas y cols., 1974; Bedi, 1994; Díaz-Cintra y cols., 1990*), el núcleo *locus coeruleus* y el núcleo del rafe dorsal (*Díaz-Cintra y cols., 1981, 1984*).

También, la malnutrición hipoproteínica perinatal en ratas altera diversos fenómenos neurofisiológicos, tales como la potenciación de largo plazo (*Morgane y cols., 1992*), el cambio de frecuencia theta mediada por la conducta (*Morgane y cols., 1990; Austin y cols., 1992*), el kindling del hipocampo (*Austin-LaFrance y cols., 1991*), la respuesta de las células granulares del hipocampo a la estimulación tetánica (*Morgane y cols., 1993; Bronzino y cols., 1996*). e igual manera, la malnutrición afecta diversos componentes de los potenciales provocados relacionados a eventos (visuales, auditivos, somato-sensoriales) en animales y seres humanos (*Mourek y cols., 1967, Salas y Cintra, 1973, Bartel y cols., 1986; Robinson y cols., 1995*).

Puesto que existe una relación estrecha entre los estados del sueño y ciertas capacidades cognitivas en los sujetos (*Grosvenor y Lack, 1984; Barinaga y cols., 1994; Wilson y McNaughton, 1994; Hennevin y cols., 1995; Ambrosini y cols., 1994*), las modificaciones en los estados del sueño en los animales malnutridos influyen adversamente sobre su capacidad de aprendizaje y memoria. El análisis electrofisiológico del hipocampo, permite evaluar ciertos aspectos

electrofisiológicos del aprendizaje y la memoria de los sujetos (actividad theta, potenciación de largo plazo, kindling, etc.). Mediante el análisis de la actividad theta del hipocampo obtenida durante la vigilia y el SMOR de ratas bien alimentadas y de ratas malnutridas prenatalmente, Morgane y cols. (1990) determinaron que en la condición control (25/25), existe un cambio significativo normal en la frecuencia theta entre ambos estados conductuales, donde la frecuencia menor se observa durante la vigilia. Sin embargo, los animales malnutridos prenatalmente (6/25) no exhiben este cambio en la frecuencia theta entre los dos estados conductuales, de modo que los estados conductuales donde interviene la actividad theta están alterados. Por el contrario, Rushmore y cols., (1998) recientemente reportaron la ausencia de modificaciones significativas en algunas propiedades fisiológicas celulares analizadas en rebanadas de hipocampo en las ratas malnutridas prenatalmente 6/25 respecto al grupo control 25/25.

El presente estudio, determinó que la restitución alimenticia posnatal en ratas malnutridas prenatalmente mejora diversos parámetros del sueño. Un reporte de Peirano y cols., (1989) señaló que en niños con malnutrición de etiología diversa se aprecia una cierta mejoría en la organización del sueño y la vigilia después de la restitución alimenticia posnatal.

◆ ***Efectos de la privación total de sueño. Periodo de recuperación.***

La respuesta compensatoria del sueño fue diferente entre las edades y condiciones alimenticias evaluadas. En las ratas de 30 días de edad, se observaron diferencias significativas aisladas en los estados de vigilancia en los periodos de transición de obscuridad/luz y de luz/obscuridad del DR1, entre las condiciones 6/25 y 6/6, y en el DR3, entre las condiciones 25/25 y 6/6. La respuesta compensatoria del sueño posterior a la privación total del sueño en las ratas control de 60 días de edad del presente estudio fue similar a la reportada en otros estudios de privación realizados en ratas adultas (Borbély y Neuhaus, 1979 y Borbély y cols., 1984). Las diferencias en la respuesta compensatoria de los estados de vigilancia entre las ratas control (25/25) y las ratas malnutridas (6/6 y 6/25) se observaron en las ratas de 60 días de edad principalmente. Las principales modificaciones encontradas en ratas de 60 días de edad fueron un rebote menor de SMOR en las ratas malnutridas prenatalmente (6/25), y un aumento de SOL y una reducción de VIG sólo en las ratas con malnutrición crónica. Desde hace dos décadas, Borbély y Neuhaus

(1979) y Borbély y cols. (1984) reportaron que posterior a un periodo de 24 horas de privación total de sueño en ratas adultas bien alimentadas, se presenta un rebote compensatorio de sueño MOR durante la fase de luz principalmente, aunque también se observa un aumento en la actividad de ondas lentas y una reducción de la VIG. A la fecha, se sabe que en todos los métodos de privación selectiva o total del sueño (privación de SOL, de SMOR, total o parcial) se presenta un rebote de SMOR (*Endo y cols., 1997; Rechtschaffen y cols., 1999*), además cuando se evaluaron 4 días de recuperación posteriores a la privación de sueño por 24 horas, persistieron los efectos sobre el TTS, el sueño NMOR y el sueño MOR (*Schwierin y cols., 1999*). Ningún estudio previo había analizado la respuesta compensatoria posterior a 24 horas de privación total de sueño en el patrón circadiano de los estados de vigilia de ratas de 30 días de edad, y menos aún en animales malnutridos, por lo que los resultados del presente estudio aportan datos de interés para entender la regulación del sueño en animales malnutridos.

Alföldi y cols., (1990) reportaron que la respuesta compensatoria (representada por un aumento en la actividad de ondas lentas) posterior a un periodo de privación de sueño por “manipulación suave”, aparece entre los 24 y 30 días de edad de ratas bien alimentadas. Un aspecto de interés para el presente estudio sería investigar si la malnutrición modifica el momento de aparición de esta respuesta compensatoria. También, se ha señalado que el rebote compensatorio del sueño difiere entre las ratas adultas jóvenes y las seniles (*Shiromani y cols., 1998*), lo cual indica, que a lo largo del ciclo de vida de los mamíferos ocurren cambios maduracionales notables en la regulación (homeostática) y en el control del sueño. Es probable que las diferencias entre las ratas de 30 y 60 días de edad en la respuesta compensatoria posterior a la privación de sueño encontradas en este estudio, puedan deberse a modificaciones en la maduración de la misma. Tal vez la reducción en el rebote compensatorio de SMOR y el aumento en el porcentaje de SOL observado en las ratas malnutridas (6/25 y 6/6) respecto a los sujetos control (25/25), puede deberse a tres factores importantes, que son: la alteración en el desarrollo de ciertos sistemas de neurotransmisión, en los mecanismos endócrinos que participan en el metabolismo energético (*Symonds y cols., 1995*) y en los mecanismos de termorregulación (*Glotzbach y Heller, 1976; Melanie y cols., 1986*) de las ratas malnutridas.

Respecto a la alteración en los sistemas de neurotransmisión, los estudios bioquímicos y farmacológicos han ayudado grandemente a entender el fenómeno del “rebote de sueño”. La

serotonina juega un papel importante en el rebote de sueño, ya que se ha demostrado que la transferencia de líquido cefalorraquídeo de gatos privados de sueño restaura el sueño MOR en gatos insomnes pretratados con PCPA (inhibidor de la biosíntesis de serotonina) (*Jouvet y cols., 1983; Sallanon y cols., 1989*). Además, se sabe que de su disponibilidad depende la participación de los factores inductores del sueño en la modulación del SOL y del SMOR (*Sallanon y cols., 1983*). En consecuencia, tanto el sistema serotoninérgico como las sustancias endógenas inductoras del sueño tienen una participación importante en el rebote compensatorio del sueño. Borbély y colegas, en 1980, emplearon un protocolo de privación de sueño en ratas por 24 horas similar al empleado en el presente estudio para determinar los niveles de 5-HT durante el periodo de recuperación, la cual se mantuvo elevada durante la FL por 2 a 6 horas del primer día de recuperación. Este aumento de 5-HT coincide con el aumento de SOL y de SMOR durante el curso temporal. A su vez, Alfaro y cols., (1996) evaluaron los niveles de 5-HT y de un producto de su biosíntesis, el ácido 5-hidróxi-indol-acético (5-HIAA) en el núcleo rafe dorsal y en el núcleo supraquiasmático de ratas de 60 días de edad controles (25/25), malnutridas prenatalmente (6/25) y malnutridas crónicamente (6/6), antes y después de 24 horas de privación de sueño. Encontraron que, respecto a los animales control y a los malnutridos prenatalmente, las ratas malnutridas crónicamente presentan un nivel mayor de 5-HT, tanto antes como después de la privación de sueño. Además, observaron diferencias en el nivel de 5-HIAA entre los grupos 25/25 y 6/25. El índice degradativo y sintético de la 5-HT en ratas malnutridas crónicamente (6/6), presentó variaciones respecto a las ratas control (25/25). Sin embargo, la magnitud de esta variación fue menor en las ratas malnutridas prenatalmente (6/25), lo cual podría indicar que la rehabilitación alimenticia posnatal restituye, en parte, la función enzimática del sistema serotoninérgico.

Las alteraciones en los parámetros morfométricos de las neuronas del núcleo del rafe dorsal (serotoninérgico) (*Diaz-Cintra y cols., 1981*) también están asociadas al elevado porcentaje de SOL encontrado en animales con malnutrición hipoproteínica crónica.

El rebote menor de SMOR en las ratas malnutridas (6/6 y 6/25) de 60 días de edad, puede estar asociado con el deterioro en la concentración de acetilcolina, en ratas 6/6 (*Kulkarni y Gaitonde, 1984*). Al respecto, se sabe que la participación de la acetilcolina en el rebote de sueño MOR se ha demostrado recientemente por la elevación en el contenido de RNAm de la enzima

colina acetil-transferasa (ChAt) total (indicador enzimático de la biosíntesis de la Ach) de la región basal del cerebro de ratas adultas después de 12 horas de privación de sueño (*Greco y cols., 1998*). Para el caso de las ratas 6/25, aún cuando los valores de Ach en ratas sean restituidos por la rehabilitación alimenticia posnatal (*Kulkarni y Gaitonde, 1984*) estos animales aun mostraron un menor rebote de SMOR, que se asocia con la alteración en otros aspectos de la vía biosintética de la Ach, como la disminución en la cantidad de receptores y en los sitios de captación para Ach en rebanadas de hipocampo de ratas 6/25 adultas (*Blatt y cols., 1991*) y la disminución en el número de neuronas colinérgicas y en la inervación colinérgica en el hipocampo de ratas adultas con malnutrición hipoproteínica posnatal (*Andrade y Paula-Barbosa, 1996*).

El sistema noradrenérgico también está involucrado en el fenómeno del rebote de sueño (*González y cols., 1996*) ya que en ratas con lesión química del núcleo *locus coeruleus* se observa una respuesta compensatoria de SOL y de SMOR menor que en los animales intactos. La alteración en la citoarquitectura del núcleo *locus coeruleus* (NLC) (*Díaz-Cintra y cols., 1984*) y de las concentraciones de NA en el NLC (*Stern y cols., 1975; Resnick y Morgane, 1984*) debido a la malnutrición crónica permiten señalar que el menor rebote de sueño MOR se debe parcialmente a las alteraciones anatómicas y bioquímicas en el SNC.

Otro aspecto que pudiera ayudar a explicar el menor rebote de sueño MOR en los animales malnutridos involucra la participación de los factores que promueven el crecimiento durante el desarrollo de los seres vivos, y del SNC en particular. Al respecto Peyron y cols., (1998) investigaron la expresión de los factores neurotróficos que promueven la sobrevivencia de las neuronas para determinar los efectos dañinos de la privación de sueño sobre el tejido neural. Reportaron que en comparación con los sujetos no privados, posterior a la privación de sueño se duplica el nivel de RNAm BDNF de la corteza cerebral y del tálamo, sin embargo las concentraciones disminuyen después de algunas horas de recuperación. Dado que la malnutrición altera la concentración de algunos factores promotores del crecimiento en el organismo (como el factor de crecimiento semejante a la insulina-IGF, la hormona de crecimiento-GH, la insulina, etc.) (*Muaku y cols., 1995; Smith y cols., 1995; Reis y cols., 1996*) es probable que también influya sobre aquellos factores que promueven el crecimiento neural tales como el NGF, BDNF, neurotrofina 3, entre otros. La confirmación de la expresión de

neurotrofinas (BDNF y neurotrofina 3) en las estructuras colinérgicas del tallo cerebral que participan en la regulación del sueño MOR, como el núcleo tegmental latero dorsal-LDTN (*Ernfors y cols., 1990*) y la participación del factor de crecimiento neural (NGF) en la regulación del sueño MOR en gatos (*Yamuy y cols., 1995*) ya que la aplicación de NGF en el núcleo pontis oralis acorta la latencia del sueño MOR, permiten sugerir que la alteración en las neurotrofinas cerebrales por efecto de la malnutrición repercute tal vez de manera parcial en la manifestación de modificaciones cuantitativas o cualitativas en el sueño MOR y en su rebote compensatorio posterior a la privación total de sueño, sin embargo queda la posibilidad de confirmar esta afirmación de manera experimental.

Bandas de frecuencia del ECoG

Registro basal

Durante el registro basal no se encontraron diferencias entre las ratas control 25/25 y las ratas malnutridas prenatalmente 6/25 en el patrón circadiano de actividad del ECoG de ratas de 30 días de edad. Sin embargo, al analizar la edad de 60 días, las diferencias entre las condiciones nutrimentales se apreciaron en las bandas de 4.0-6.75 Hz y 7.0-11.75 Hz. Recientemente, Rushmore y cols., (1998) investigaron diversas propiedades electrofisiológicas de membrana en neuronas registradas en rebanadas de hipocampo (células granulares del giro dentado y células piramidales de CA1) de ratas de 90 a 120 días de edad malnutridas prenatalmente (6/25) y no encontraron diferencias significativas con respecto al grupo control (25/25).

Los estudios previos del análisis del ECoG en ratas control y malnutridas, han considerado en sus resultados sólo el análisis de pocos segmentos de EEG, de modo que a la fecha ningún estudio electroencefalográfico había reportado el patrón temporal del EEG de ratas normales y malnutridas.

Bronzino y cols., (1980) al evaluar algunos segmentos de EEG con el análisis espectral, encontraron que las ratas adultas malnutridas crónicamente (dieta 8% proteína) presentan una mayor potencia en la banda theta (5-8 Hz) del SMOR que el grupo control (25%). De manera similar, Stern y cols., (1983) mostraron alteraciones en los patrones de disparo y la reducción en el número de células de descarga rápida y en el rango de disparo de la corteza y el tálamo de ratas malnutridas (dieta 8% proteína), respecto al grupo bien nutrido.

En los estudios previos los efectos de la malnutrición sobre la actividad electroencefalográfica dependieron de los procedimientos empleados, como el rango temporal de evaluación (algunos segundos ó 24 horas), la edad de los sujetos y el tipo e intensidad de la malnutrición.

En el presente estudio las diferencias por la edad dependieron del rango de frecuencia del EEG. Se encontró una mayor potencia relativa en el rango de 0.5-3.75 Hz en las ratas control de 30 días que en aquellas de 60 días. Sin embargo, los animales malnutridos exhibieron una situación inversa. En las bandas de 4.0-6.75 Hz, 7.0-11.75 Hz y 12.0-25.0 Hz la potencia relativa fue mayor en las ratas control de 60 días que en los animales de 30 días. La malnutrición hipoproteínica modificó ligeramente esta relación. Previamente, Bronzino y cols., (1980) reportaron que las ratas de 20 a 23 días de edad presentan una mayor potencia en la banda de baja frecuencia (0.5-10 Hz), que las ratas de 90 a 120 días, en particular en el SOL, y esta misma tendencia se reportó para la actividad theta del hipocampo (5-8 Hz) durante el SMOR y la VIG. Posteriormente reportaron que durante el desarrollo de la rata (18-45 días), la potencia relativa de la actividad delta (0-4 Hz) tiene una mayor contribución (Bronzino y cols., 1987), así como un aumento en la frecuencia en la cual ocurre la potencia pico de la actividad theta (4-11 Hz) del día 14 al 45 de edad, y una reducción en la calidad del pico. A diferencia del presente estudio, Bronzino y cols., sólo emplearon 8 segmentos de 4 segundos en cada estado de vigilancia.

◆ *Efecto de la privación total de sueño. Periodo de recuperación.*

El análisis de la actividad del ECoG posterior a la privación de sueño se realizó evaluando bandas de frecuencia en las condiciones de nutrición. Se encontró que la respuesta compensatoria difiere entre las edades de 30 y 60 días al analizar los diferentes rangos de frecuencia del ECoG. Las diferencias entre las condiciones nutricionales se acentuaron mayormente en las ratas de 60 días de edad. A los 30 días, estas diferencias consistieron, en el rango de 0.5-3.75 Hz, en una potencia relativa menor en las ratas malnutridas (6/25) respecto al grupo control 25/25, y por el contrario, mayor potencia relativa en el grupo 6/25 en las bandas de 4.0-6.75 Hz, 7.0-11.75 Hz y 12.0-25.0 Hz. Mientras que a la edad de 60 días, ambas condiciones de malnutrición (6/25 y 6/6) causaron una modificación en la respuesta compensatoria (respecto al control), en la banda de 0.5-3.75 Hz y de 7.0-11.75 Hz,

específicamente en la FO, y en la banda de 4.0-6.75 Hz en ambas fases. Tales cambios consistieron de una mayor potencia relativa en la banda de 0.5-3.75 Hz en los animales malnutridos y menor en las bandas de 4.0-6.75 Hz y 7.0-11.75 Hz.

De este modo, en la respuesta compensatoria de las ratas con malnutrición hipoproteínica hubo una alteración drástica en las bandas de frecuencia de 0.5-3.75 Hz, 4.0-6.75 Hz y 7.0-11.75 Hz, sin embargo respecto al control la diferencia fue menos acentuada en los animales malnutridos prenatalmente (6/25).

Por consiguiente, la malnutrición hipoproteínica en ratas induce una respuesta compensatoria de la actividad ECoG porcentualmente diferente de la condición control, principalmente en las bandas de frecuencia de 0.5-3.75 Hz, 4.0-6.75 y 7.0-11.75 Hz.

Para compensar la falta de sueño, se requiere en buena medida de las condiciones de nutrición (metabólicas) y neuroquímicas adecuadas. Para explicar las alteraciones del sueño en los sujetos con malnutrición, se ha reportado que las cantidades extremas de proteína en la dieta (exceso o carencia), así como en su composición, modifican los niveles de aminoácidos plasmáticos y el patrón de consumo de alimento en animales experimentales (*Anderson, 1979; Johnson y cols., 1979*). De modo que los cambios en el nivel de aminoácidos en el plasma, posiblemente influyen en la actividad de las neuronas serotoninérgicas, catecolaminérgicas, y quizás en las colinérgicas (aunque sus precursores no sean del todo limitantes). De acuerdo a esos estudios, la relación entre los aminoácidos plasmáticos y la formación de los neurotransmisores, determina que un animal responda modificando los aspectos cualitativos o cuantitativos del consumo de alimento.

La importancia de conocer los patrones temporales de ingestión de alimento y de agua, respecto al patrón de sueño y vigilia, radica en que las alteraciones del sueño por malnutrición podrían ser secundarias a las modificaciones en los patrones de alimentación y de ingestión de agua (*Hall y cols., 1978*). No obstante, se ha demostrado que la malnutrición per se altera la morfología neuronal de las estructuras que participan en la regulación y el control del sueño (*Diaz-Cintra y cols., 1981, 1984; Johnson y Yoesle, 1975; Hammer, 1981; Hammer y van Martens, 1981; Cintra y cols., 1997*).

Como se mencionó previamente, el estado nutricional de los individuos influye sobre su metabolismo energético, por lo que las deficiencias en la dieta, podrían modificar la actividad

eléctrica cerebral y la respuesta compensatoria posterior a la privación de sueño. Al respecto, se ha reportado que el SNC de los seres humanos y de los mamíferos, requieren de la glucosa como fuente de energía única (*Nagai y Nakagawa, 1992*). La necesidad de la glucosa por el cerebro, obliga al organismo a utilizar las fuentes de energía almacenadas en el hígado, y si es necesario, a obtener energía de otras fuentes (gluconeogénesis). Cuando el aporte energético es insuficiente, como en condiciones de malnutrición, el tejido adiposo es empleado. Por lo tanto, el control del metabolismo graso es importante para el mantenimiento del metabolismo energético cerebral y corporal. Con la ayuda de ciertas hormonas, como la insulina (lipogénica), la adrenalina, la noradrenalina, la ACTH, la GH y el glucágon (lipolíticas), tanto la lipogénesis como la lipólisis mantienen el metabolismo energético del organismo. El núcleo ventromedial hipotalámico (VMH) y el sistema nervioso simpático participan en la regulación del tejido adiposo pardo y a través de ello del proceso de movilización de las grasas y en consecuencia de la termogénesis.

En cuanto al papel de la termorregulación en la alteración de los estados del sueño y de la actividad del ECoG en las ratas malnutridas, cabe mencionar primeramente, que entre el rango de las edades evaluadas en el presente estudio (30 y 60 días) ocurren variaciones en la consolidación tanto del patrón fásico del sueño (*Alfoldi y cols., 1990*) como de la temperatura corporal (*Melanie y cols., 1986*), por lo que es una etapa muy susceptible a los efectos de la malnutrición. A la fecha, ningún estudio previo ha investigado las variaciones circadianas de la temperatura (corporal, cerebral, rectal, abdominal o cutánea) en ratas malnutridas con una dieta deficiente de proteínas.

La condición de malnutrición implica el deterioro en el metabolismo energético del organismo, lo que conduce entre otras cosas a un estado de hipotermia. (*Hoshino, 1996*). Puesto que los estados de vigilancia (SOL, SMOR y la vigilia) exhiben una estrecha relación con la temperatura corporal (*McGinty y Szimusiak, 1994*) y cerebral (*Franken y cols., 1992*), es probable que la alteración en el patrón circadiano del sueño y de la actividad del ECoG encontrada en ratas con malnutrición hipoproteínica tiene relación con las variaciones en la temperatura corporal provocadas por modificaciones en el metabolismo energético.

Al respecto, diversos estudios han documentado que la reducción en el rango metabólico cerebral y en la temperatura corporal se asocia con la presencia del sueño No-MOR (SOL)

(Glotzbach y Heller, 1976; Heller, 1988), al igual que el rango mayor de síntesis de proteínas en el cerebro de ratas (Ramm y Smith, 1990). Ciertas especies de mamíferos que entran en un estado de hibernación o de letargo presentan una mayor intensidad de sueño No-MOR (Krilowicz y cols., 1988; Heller, 1988), lo que ha sugerido que el sueño No-MOR es una conducta adaptativa para la conservación de energía en las especies homeotermas (Berger, 1984; Obál y cols., 1985; Heller y cols., 1988). Las ratas con malnutrición hipoproteínica presentan un porcentaje elevado de SOL, lo que tal vez es una respuesta de estos animales para reducir su metabolismo a fin de preservar las escasas reservas energéticas existentes (Timo-Iaria, 1995). Tal afirmación también se apoya en el hallazgo que cuando existen temperaturas cerebrales bajas ocurre un enlentecimiento del EEG (Deboer y Tobler, 1995; Deboer, 1998). Por consiguiente, es probable que los efectos de la malnutrición hipoproteínica sobre el ritmo circadiano del sueño y del ECoG son a través del deterioro en el metabolismo y la temperatura cerebrales en los animales. De acuerdo a lo anterior, los efectos restaurativos parciales en los patrones temporales del sueño y del ECoG por la rehabilitación alimenticia posnatal (ratas 6/25) ocurren por modificaciones adaptativas de la temperatura corporal y cerebral de estos sujetos.

Por otra parte, los factores que inducen los estados de sueño participan importantemente modulando la regulación y el mantenimiento del sueño (Inoue y cols., 1985). Sin embargo, a la fecha no hay estudios que reporten las concentraciones promedio de estas sustancias en el líquido cerebroespinal ni en las estructuras cerebrales. Tampoco se sabe mucho acerca del patrón temporal de algunas de ellas, ni cual sería su efecto después del aporte insuficiente de proteínas. No obstante, se ha mostrado que la malnutrición afecta de manera cuantitativa las concentraciones de aminoácidos plasmáticos y dada la naturaleza peptídica de muchos de ellos es probable que también se altere su concentración.

Con base en los resultados del presente estudio, se concluye que la rehabilitación alimenticia posnatal en ratas jóvenes con malnutrición hipoproteínica prenatal ejerce una influencia restaurativa parcial sobre el patrón circadiano del sueño y de la actividad del ECoG, y que la variación en los procesos termorregulatorio, metabólico, neuroquímico y estructural están estrechamente asociados.

V. CONCLUSIONES

1. El patrón circadiano de los estados del sueño y de la actividad electrocorticográfica difiere entre las ratas de 30 y 60 días de edad.
2. La consolidación del patrón temporal de los estados de vigilia en los periodos de luz y oscuridad correspondientes estuvo presente en los animales de 60 días de edad y es alterado por la malnutrición hipoproteínica.
3. La respuesta compensatoria posterior a la privación de sueño depende de la edad evaluada.
4. Una respuesta compensatoria similar a los animales adultos se observó en las ratas de 60 días.
5. La restitución nutricional posnatal siguiente a la malnutrición hipoproteínica prenatal (6/25) tuvo un efecto restaurativo sobre el patrón circadiano del sueño y de las bandas de frecuencia del ECoG analizadas. La malnutrición hipoproteínica crónica (6/6) tuvo una influencia más drástica sobre el mismo.
6. Por consiguiente, el aporte alimenticio adecuado durante la etapa posnatal del desarrollo permitirá atenuar en gran medida los cambios termorregulatorios, metabólicos, neuroquímicos y estructurales asociados a la malnutrición prenatal, e intentar la obtención de un patrón de sueño y de actividad del ECoG cercano a la condición normal.

VI. REFERENCIAS

- *Achermann, P, DGM Beersma y AA Borbély (1990):* The two-process model: ultradian dynamics of sleep. En: **Sleep'90**. JA Horne (Ed.), Pontenagel Press, Bochum. pp. 296-300.
- *Achermann, P y AA Borbély (1990):* Simulation of human sleep: ultradian dynamics of EEG slow-wave activity. **J. Biol. Rhythms** 5: 141-157.
- *Aguilar-Roblero, R, A Salazar-Juárez, J Rojas-Castañeda, C Escobar y L Cintra (1997):* Organization of circadian rhythmicity and suprachiasmatic nuclei in malnourished rats. **Am. J. Physiol.**, 273 (Regulat. Int. Comp. Physiol. 42): R1321-R1331.
- *Akerstedt, T y S Folkard (1990):* A model of human sleepiness. In: **Sleep'90**. JA Horne (Ed.), Pontenagel Press, Bochum. pp. 310-313.
- *Alfaro, A, L Cintra, L Castilla, A Galván y C Escobar (1996):* Serotonin and 5-hidroxiindol acetic acid levels in dorsal raphe (DRN) and suprachiasmatic (SCN) nuclei in normal, chronic malnourished and postnatal nutritional rehabilitated male rats before and after sleep deprivation. **Soc. Neurosci.**, 22, 2: 1222 (abst. 487.5).
- *Alföldi, P, G Rubiscek, G Cserni y F Obál Jr. (1990):* Brain and core temperatures and peripheral vasomotion during sleep and wakefulness at various ambient temperatures in the rat. **Pflugers Archiv** 417: 336-341.
- *Alföldi, P, I Tobler y AA Borbély (1990):* Sleep regulation in rats during early development. **Am. J. Physiol.**, 258 (Regulat. Int. Comp. Physiol. 27): R634-R644.
- *Almeida, CAV, SG Ling y R Broughton (1996):* Polysomnographic study in malnourished children. 13th European Congress on Sleep Research, June 16-21, 1996. Abstr. 7. (**J. Sleep Res.**, 5,S1:4, 1996)
- *Almeida, SS, J Tonkiss y JR Galler (1996a):* Prenatal protein malnutrition affects avoidance but not escape behavior in the elevated T-maze test. **Physiol. Behav.**, 60: 191-195.
- *Almeida, SS, J Tonkiss y JR Galler (1996b):* Prenatal protein malnutrition affects the social interactions of juvenile rats. **Physiol. Behav.**, 60: 197-201.
- *Altman, J, K Sudarshan, GP Das, N McCormick, D Barnes (1971):* The influence of nutrition on neural and behavioral development: III. Development of some motor, particularly locomotor patterns during infancy. **Dev. Psychobiol.**, 4: 97-114.
- *Ambrosini, MV, C Gambelunghe, G Mariucci, G Bruscelli, M Adami y A Giuditta. (1994):* Sleep-wake variables and EEG power spectra in mongolian gerbils and Wistar rats. **Physiol. Behav.**, 56: 963-968.
- *Anderson, GH (1979):* Control of protein and energy intake: Role of plasma amino acids and brain neurotransmitters. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, 57: 1043-1057.
- *Andrade, JP, MD Madeira y MM Paula-Barbosa (1995):* Evidence of reorganization in the hippocampal mossy fiber synapses of adult rats rehabilitated after prolonged undernutrition. **Exp. Brain Res.**, 104: 249-261.
- *Andrade, JP, MD Madeira y MM Paula-Barbosa (1995b):* Effects of long-term malnutrition and rehabilitation on the hippocampal formation of the adult rat. A morphometric study. **J. Anat.**, 187: 379-393.

- *Andrade, JP, AJ Castanheira-Vale, PG Paz-Dias, MD Madeira y MM Paula-Barbosa (1996):* The dendritic trees of neurons from the hippocampal formation of protein-deprived adult rats. A quantitative Golgi study. **Exp. Brain Res.**, 109: 419-433.
- *Andrade, JP y MM Paula-Barbosa (1996):* Protein malnutrition alters the cholinergic and GABAergic systems of the hippocampal formation of the adult rat: an immunocytochemical study. **Neurosci. Lett.**, 211: 211-215
- *Asikainen, M, J Toppila, L Alanko, DJ Ward, D Stenberg y Porkka-Heiskanen (1997):* Sleep deprivation increases brain serotonin turnover in the rat. **NeuroReport** 8: 1577-1582.
- *Austin, KB, C Beiswanger, JD Bronzino, RJ Austin-LaFrance, JR Galler y PJ Morgane (1992):* Prenatal protein malnutrition alters behavioral state modulation of inhibition and facilitation in the dentate gyrus. **Brain Res. Bull.**, 28: 245-255.
- *Austin-LaFrance, RJ, PJ Morgane y JD Bronzino (1991):* Prenatal protein malnutrition and hippocampal function: Rapid kindling. **Brain Res. Bull.**, 27: 815-818.
- *Barinaga, M (1994):* To sleep, perchance to... Learn? New studies say yes. **Science** 265: 603-604.
- *Bartel, PR y E Robinson (1986):* Brainstem auditory evoked potentials in severely malnourished children with kwashiorkor. **Neuropediatrics** 17: 178-182.
- *Bedi, KS (1994):* Undernutrition of rats during early life does not affect the total number of cortical neurons. **J. Comp. Neurol.**, 342 : 596-602.
- *Beersma, DGM, S Daan y DJ Dijk (1987):* Sleep intensity and timing: a model for their circadian control. **Lect. Math. Life Sci.**, 19: 39-62.
- *Benesová, O y H Dyntarová (1975):* The effect of early postnatal malnutrition and pharmacological treatment on sleep time in adult rats. **Activ. Nerv. Sup. (Praha)**, 17: 63-64.
- *Berger, R (1984):* Slow wave sleep, shallow torpor and hibernation: homologous states of diminished metabolism and body temperature. **Biol. Psychol.**, 10: 305-326.
- *Bergmann, B, J Winter, R Rosenberg y A Rechtshaffen (1978):* NREM sleep with low voltage EEG in the rat. **Sleep** 10: 1-11.
- *Bergmann, B, C Everson, M Gilliland, C Kushida, W Obermeyer, J Pilcher, F Prete, y A Rechtshaffen (1989):* Sleep deprivation and thermoregulation. En: **Sleep'88**. J Horne (Ed.), Fisher-Verlag, Stuttgart. pp. 91-95.
- *Blake, H y RW Gerard (1937):* Brain potentials during sleep. **Am. J. Physiol.**, 119: 692-703.
- *Blatt, GJ, DL Rosene, KJ Rhodes y A Virga (1991):* Prenatal protein malnutrition effects on the cholinergic system of the rat hippocampal formation. **Soc. Neurosci.**, 17: 663.
- *Blatt, GJ, JC Chen, DL Rosene, L Volicer y JR Galler (1994):* Prenatal protein malnutrition on the serotonergic system in the hippocampal formation: An immunocytochemical, ligand binding, and neurochemical study. **Brain Res. Bull.**, 34: 507-518.
- *Blumberg, MS y DE Lucas (1996):* A developmental and component analysis of active sleep. **Dev. Psychobiol.**, 29: 1-22.
- *Borbély, AA, JP Huston, y PG Waser (1975):* Control of sleep stages in the rat by short light-dark cycles. **Brain Res.**, 95: 89-101.
- *Borbély, AA (1977):* Sleep in the rat during food deprivation and subsequent restitution of food. **Brain Res.**, 124: 457-471.
- *Borbély, A A (1978):* Effects of light on sleep and activity rhythms. **Prog. Neurobiol.**, 10: 1-3.

- *Borbély, AA y HV Neuhaus (1979)*: Sleep deprivation: Effects on sleep and EEG in the rat. **J. Comp. Physiol.**, 133: 71-87.
- *Borbély, AA (1980)*: Environmental and endogenous factors influencing the onset and structure of sleep in the rat. **4th European Congress on Sleep Research**, Tirgu-Mures (1978). S. Karger, Basel. pp. 16-19.
- *Borbély, AA, P Steigrad y I Tobler (1980)*: Effect of sleep deprivation on brain serotonin in the rat. **Behav. Brain Res.**, 1: 205-210.
- *Borbély, AA, F Baumann, D Brandeis, I Strauch, y D Lehmann (1981)*: Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, 51: 483-493.
- *Borbély, AA, HU Neuhaus, y I Tobler (1981)*: Effect of p-chlorophenylalanina and tryptophan on sleep, EEG and motor activity in the rat. **Behav. Brain Res.**, 2: 1-22.
- *Borbély, AA (1982)*: A two process model of sleep regulation. **Human Neurobiol.**, 1: 195-204.
- *Borbély, AA (1982)*: Sleep regulation: circadian and homeostasis. En: **Sleep. Clinical and Experimental Aspects**. D Ganten y D Pfaff. (Eds.) Springer-Verlag, Berlín. pp. 83-104.
- *Borbély, AA (1982a)*: Circadian and sleep dependent processes in sleep regulation. En: **Vertebrate Circadian Systems**. J Aschoff, S Daan y GA Groos (Eds.). Springer-Verlag, Berlín. pp. 237-242.
- *Borbély, AA (1984)*: Effect of sleep deprivation on sleep and EEG power spectra in the rat. **Behav. Brain Res.**, 14: 171-182.
- *Borbély, AA, I Tobler y M Hanagasioglu (1984)*: Effect of sleep deprivation on sleep and EEG power spectra in the rat. **Behav. Brain Res.**, 14: 171-182.
- *Borbély, AA, P Achermann, L Trachsel y I Tobler (1988)*: Sleep homeostasis in humans and rats. Chap. 13. pp. 191-198. En: **Clinical Physiology of Sleep**. Lydic, R & JF Biebuyck (Eds.), American Physiological Society, Bethesda, MD.
- *Borbély, AA y P Achermann (1992)*: Concepts and models of sleep regulation: an overview. **J. Sleep Res.**, 1: 73-79.
- *Borbély, AA (1993)*: **El Secreto del Sueño**. Nuevos caminos y conocimientos. Siglo Veintiuno Eds., México, 1a. ed., 220 pp.
- *Bouyer, JJ, MF Montaron, JM Vahmée y MP Albert (1987)*: Anatomical localization of cortical beta rhythms in cat. **Neuroscience** 22: 863-869.
- *Bramham, CR, C Maho y S Laroche (1994)*: Suppression of long-term potentiation induction during alert wakefulness but not during enhanced REM sleep after avoidance learning. **Neuroscience** 59: 501-509.
- *Bringmann, A y F Klingberg (1995)*: Behavior-dependent and drug-induced changes of rat visual evoked potential: Relation to the EEG spectral power. **Neuropsychobiology** 31: 89-97.
- *Brock, JW y C Prasad (1992)*: Alterations in dendritic spine density in the rat brain associated with protein malnutrition. **Dev. Brain Res.**, 66: 266-269.
- *Bronzino, JD, P Stisser, WB Forbes, C Tracy, O Resnick y PJ Morgane (1980)*: Power spectral analysis of the EEG following protein malnutrition. **Brain Res. Bull.**, 5: 51-60.
- *Bronzino, JD, K Austin, CJ Siok, C Córdova y PJ Morgane (1983)*: Spectral analysis of neocortical and hippocampal EEG in the protein malnourished rat. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, 55: 699-709.

- *Bronzino, JD, CJ Siok, K Austin, RJ Austin-Lafrance y PJ Morgane (1987)*: Spectral analysis of the electroencephalogram in the developing rat. **Dev. Brain Res.**, 35: 257-267.
- *Bronzino, JD, RJ Austin-LaFrance, PJ Morgane y JR Galler (1996)*: Diet-induced alterations in the ontogeny of long-term potentiation. **Hippocampus** 6: 109-117.
- *Brown, R (1995)*: Muramyl peptides and the functions of sleep. **Behav. Brain Res.**, 69: 85-90.
- *Brown JL y E Pollitt (1996)*: Malnutrition, poverty and intellectual development. **Sci. Amer.**, (Feb):26-31.
- *Bullock, TH y E Basar (1988)*: Comparison of ongoing compound field potentials in the brain of invertebrates and vertebrates. **Brain Res. Rev.**, 13: 57-75.
- *Buser, P y A Rougeul-Buser (1995)*: Do cortical and thalamic bioelectric oscillations have a functional role? A brief survey and discussion. **J. Physiol. (Paris)**, 89: 249-254.
- *Butler, PD, DA Klugewicz, D Cipler y J Retrosen (1995)*: Effects of prenatal protein deprivation on corticosterone levels in adult rats. **Soc. Neurosci.**, 21: 2015.
- *Buzsaki, G, RG Bickford, G Ponomareff, LG Thal, R Mandel y FG Gage (1988)*: Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. **J. Neurosci.**, 8: 4007-4026.
- *Calvet, J, MC Calvet y J Scherrer (1964)*: Etude stratigraphique corticale de l'activité EEG spontanée. **Electroenceph. Clin. Neurophysiol.**, 17: 109-125.
- *Calvo JM, S Datta, J Quattrochi y JA Hobson (1992)*: Cholinergic microstimulation of the parabrachial nucleus in the cat. II. Delayed and prolonged increases in REM sleep. **Arch. Ital. Biol.**, 130: 285-301.
- *Campbell, IG y I Feinberg (1993)*: Dissociation of delta EEG amplitude and incidence in rat NREM sleep. **Brain Res. Bull.**, 30: 143-147.
- *Campbell, SS y I Tobler (1984)*: Animal sleep: A review of sleep duration across phylogeny. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, 8: 269-300.
- *Cavoy, A y J Delacour (1981)*: Le rythme theta de SP comme indice de maturation cérébrale: Etude chez le rat et le cobaye. **Physiol. Behav.**, 26: 233-240.
- *Cintra, L, S. Díaz-Cintra, A Galván y PJ Morgane (1988)*: Circadian rhythms of sleep in normal and undernourished rats. **Bol. Estud. Méd. Biol., Méx.**, 36: 3-17.
- *Cintra, L, A Galván, S Díaz-Cintra, C Escobar (1994)*: Protein malnutrition on suprachiasmatic nucleus cells in rats of three ages. **Bol. Estud. Méd. Biol., Méx.**, 42: 11-19.
- *Cintra, L, L Granados, A Aguilar, T Kemper, W DeBassio, J Galler, P Morgane, P Durán y S Díaz-Cintra (1997)*: Effects of prenatal protein malnutrition on mossy fibers of the hippocampal formation in rats of four age groups. **Hippocampus** 7: 184-191.
- *Cintra, L, A Aguilar, L Granados, A Galván, T Kemper, W DeBassio, J Galler, P Morgane, P Durán y S Díaz-Cintra (1997)*: Effects of prenatal protein malnutrition on hippocampal CA1 pyramidal cells in rats of four age groups. **Hippocampus** 7: 192-203.
- *Cohen, A (1995)*: Biomedical signals: origin and dynamic characteristics; frequency-domain analysis. En: **The Biomedical Engineering Handbook**. JD Bronzino (Ed.). CRC Press y IEEE Press, Florida, MI, pp. 805-827.
- *Coindet, J, G Chouvet y J Mouret (1975)*: Effects of suprachiasmatic nuclei lesions on paradoxical sleep and slow wave sleep circadian rhythms in the rat. **Neurosci. Lett.**, 1: 243-247.

- Cooper, R, JW Osselton y JC Shaw (Ed.)(1980): **EEG Technology**. Butterworths & Co., London, 344pp.
- Corner, MA (1977): Sleep and the beginnings of behavior in the animal kingdom-studies of ultradian mitility cycles in early life. **Prog. Neurobiol.**, 8: 279-295.
- Corsi-Cabrera, M, J Ramos, C Arce, MA Guevara, M Ponce-de León y I Lorenzo (1992): Changes in the waking EEG as a consequence of sleep and sleep deprivation. **Sleep** 15: 550-555.
- Crnic, LS (1980): Models of infantile malnutrition in rats: Effects on maternal behavior. **Physiol. Behav.**, 16: 677-680.
- Chafetz, MD (1990): Serotonin and behavioral quieting. En: **Nutrition and Neurotransmitters: The nutrient bases of behavior**. Chafetz MD (Ed.), Prentice-Hall, New-Jersey. pp. 46-66.
- Challamel, MJ (1992): Fonctions du sommeil paradoxal et ontogenése. **Neurophysiol. Clin.**, 22: 117-132.
- Chastrette, N, R Cespuglio y M Jouvet (1990): Propiomelanocortin (POMC) derived peptides and sleep in the rat. Part I.: hypnogenic properties of ACRH derivates. **Neuropeptides** 15: 61-74.
- Chastrette, R, R Cespuglio, YL Lin y M Jouvet (1990): Propiomelanocortin (POMC) derived peptides and sleep in the rat. Part 2. Aminergic regulatory processes. **Neuropeptides** 15: 75-80.
- Chávez, A, H Martinez, N Guarneros, L Allen y G Pelto (1998): Nutrición y desarrollo psicomotor temprano. **Salud Pública de México** 40 : 111-118.
- Chen, JC, J Tonkiss, JR Galler y L Volicer (1992): Prenatal protein malnutrition enhances serotonin release from hippocampus. **J Nutr.**, 122: 2138-2143.
- Chen, JC, G Turiak, J Galler y L Volicer (1995): Effect of prenatal malnutrition on release of monoamines from hippocampal slices. **Life Sci.**, 57 : 1467-1475.
- Chen, JC, G Turiak, J Galler y L Volicer (1997): Postnatal Changes of brain monoamine levels in prenatally malnourished and control rats. **Int. J. Devl. Neuroscience** 15: 257-263.
- Daan, S y DGM Beersma (1984): Circadian gating of human sleep-wake cycles. En: **Mathematical models of Circadian Sleep-Wake Cycles**. MC Moore-Ede y CA Czeisler, (Eds.). Raven Press, New York. pp. 129-158.
- Daan, S, DGM Beersma y AA Borbély (1984): Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. **Am. J. Physiol.**, 246 (Regulat. Int. Comp. Physiol. 15): R161-R178.
- Danguir, J y S. Nicolaidis (1979): Dependence of sleep on nutrients' availability. **Physiol. Behav.**, 22: 735-740.
- Danguir, J y S. Nicolaidis (1980): Intravenous infusions of nutrients and sleep in the rat: an ischymetric sleep regulation hypothesis. **Am. J. Physiol.**, 238 (Endocrinol. Metab.): E307-E312.
- Datta, S, JM Calvo, J Quattrochi y JA Hobson (1992): Cholinergic microstimulation of the peribrachial nucleus in the cat. I. Immediate and prolonged increases in ponto-geniculo-occipital waves. **Arch. Ital. Biol.**, 130: 263-284.
- Datta, S, EH Patterson y JR Galler (1998): Prenatal protein malnourished rats show permanent changes in sleep-wake behavior as adult. **Soc. Neurosci.**, 24: 938 (abstr. 369.7).

- *De Bassio, WA, TL Kemper, JR Galler y J Tonkiss (1994)*: Prenatal malnutrition effect on pyramidal and granule cell generation in the hippocampal formation. **Brain Res. Bull.**, 35: 57-61.
- *Deboer, T y I Tobler (1995)*: Temperature dependence of EEG frequencies during natural hypothermia. **Brain Res.**, 670: 153-156.
- *Deboer, T (1998)*: Brain temperature dependent changes in the electroencephalogram power spectrum of humans and animals. **J Sleep Res.**, 7: 254-262.
- *Depoortere, H (1980)*: Some aspects of the polygraphic studies on sleep-wakefulness cycle in the rat. **Waking and Sleeping** 4: 47-62.
- *Depoortere, H. y P Granger (1985)*: Differentiation of EEG sleep stages in the rat and the cat by automatic analysis. En: **Methods of Sleep Research**. H. Kubicki (Ed.), G. Fisher Pub., Stuttgart. pp. 37-45.
- *Detari, L y CH Vanderwolf (1987)*: Activity of cortically projecting and other basal forebrain neurons during large slow waves and cortical activation in anesthetized cat. **Brain Res.**, 431: 1-8.
- *Deza, L y E Eidelberg (1967)*: Development of cortical electrical activity in the rat. **Exp. Neurol.**, 17: 425-438.
- *Díaz, MA, GG Chagoya y RJ Hernández (1993)*: Modificación por desnutrición ontogenética de la neurotransmisión serotoninérgica cerebral y de una conducta relacionada. **Bol. Med. Hosp. Infant. Méx.**, 50: 7-26.
- *Díaz-Cintra, S, L Cintra, T Kemper, O Resnick y PJ Morgane (1981)*: The effects of protein deprivation on the nucleus raphe dorsalis: a morphometric Golgi study in rats of three age groups. **Brain Res.**, 221: 243-255.
- *Díaz-Cintra, S, L Cintra, T Kemper, O Resnick y PJ Morgane (1984)*: The effects of protein deprivation on the nucleus locus coeruleus: a morphometric Golgi study in rats of three age groups. **Brain Res.**, 304: 243-253.
- *Díaz-Cintra, S, L Cintra, A Ortega, T Kemper y PJ Morgane (1990)*: Effects of protein deprivation on pyramidal cells of the visual cortex in rats of three age groups. **J. Comp. Neurol.**, 292: 117-126.
- *Dietz, WH y FL Trowbridge (1990)*: Symposium on the identification and prevalence of undernutrition in the United States. Introduction. **J. Nutr.**, 120: 917-918.
- *Dijk, DJ, DP Brunner, y AA Borbély (1990)*: Time course of EEG power density during long sleep in humans. **Am. J. Physiol.**, 258 (Regulat. Int. Comp. Physiol. 27): R650-661.
- *Dobbing, J (1968)*: Vulnerable periods in developing brain. En: **Applied Neurochemistry**. AN Davison y J Dobbing (Eds.), Philadelphia, F.A. Davis Co. pp. 287-316.
- *Dobbing, J (1970)*: Undernutrition and developing brain: The relevance of animal models to the human problem. **Am. J. Dis. Child.**, 20: 411-415.
- *Dobbing, J. (1972)*: Vulnerable periods of brain development. En: **Lipids, Malnutrition and Developing Brain**. CIBA Foundation Symposium. Elsevier, Amsterdam. pp. 9-29.
- *Dobbing, J y J Sands (1979)*: Comparative aspects of the brain growth spurt. **Early Hum. Dev.**, 3: 79-83.
- *Dobbing, J (1981)*: The later development of the brain and its vulnerability. En: **Scientific Foundations of Pediatrics**. JA Davis y L Dobbing (Eds.), London, Heinemann Medical Books, Ltd. pp. 744-757.

- *Dobbing, J (1984):* Infant nutrition and later achievement. **Nutr. Rev.**, 42: 1-7.
- *Dobbing, J (1990):* Early nutrition and later achievement. **Proc. Nutr. Soc.**, 49: 103-118.
- *Dobbing, J (1990):* Vulnerable periods in developing brain. En: **Brain, Behavior and Iron in the Infant Diet.** J Dobbing (Ed.), Springer-Verlag, New York. pp.1-25
- *Drucker-Colin, RR, CW Spanis, CW Cotman, JL McGaugh (1975):* Changes in protein levels in perfusates of freely moving cats: Relation to behavioral state. **Science** 187: 963-965.
- *Drucker-Colin, RR y MC Gutierrez (1976):* Effects of forebrain lesions on release of proteins from the midbrain reticular formation during the sleep-wake cycle. **Exp. Neurol.**, 52: 339-344.
- *Drucker-Colin, RR, M Shkurovich, JC Ugartechea, J Dominguez y JA Rojas-Ramírez (1976):* Sleep patterns in malnutrition. **Proc. 16th Annual Meeting. Soc. for the Psychophysiological Study of Sleep**, Cincinnati, OH, p. 95.
- *Drucker-Colin, RJ Zamora, J Bernal-Pedraza y B Sosa (1979):* Modification of REM Sleep and associated phasic activities by protein synthesis inhibitors. **Exp. Neurol.**, 63: 458-467.
- *Drucker-Colin, R , SS Bowersox y DJ McGinty (1982):* Sleep and medial reticular unit responses to protein synthesis inhibitors: effects of chloramphenicol and thiamphenicol. **Brain Res.**, 252: 117-127.
- *Dyson, SE y DG Jones (1976):* Some effects of undernutrition on synaptic development-a quantitative ultrastructural study. **Brain Res.**, 114: 365-378.
- *Dzoljic, E, R van Leewen, R de Vries, MR Dzoljic (1997):* Vigilance and EEG power in rats: effects of potent inhibitors of the neuronal nitric oxide synthase. **Neunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.**, 356: 56-61.
- *Eastman, C, RE Mistlberger y A Rechtschaffen (1984):* Suprachiasmatic nuclei lesions eliminate circadian temperature and sleep rhythms in the rat. **Physiol. Behav.**, 32: 357-368.
- *Eckhert, C, RH Barnes y DA Levitsky (1976):* The effect of protein-energy undernutrition induced during the period of suckling on cholinergic enzyme activity in the rat brain stem. **Brain Res.**, 101: 372-377.
- *Ellingson, RJ, GH Lathrop, B Nelson y T Danahy (1972):* Visual evoked potentials of infants. **Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.**, 2: 395-400.
- *Endo T, B Schwierin, AA Borbély, I Tobler (1997):* Selective and total sleep deprivation: effect on the EEG in the rat. **Psych. Res.**, 66: 97-110.
- *Engel, R (1956):* Abnormal brain wave patterns in kwashiorkor. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, 8: 489-500.
- *Enright, JT (1980):* **The Timing of Sleep and Wakefulness.** Springer-Verlag, Berlin.
- *Ernfors O, C Wetmore, L Olson y H Persson (1990) :* Identification of cells in rat brain and peripheral tissues expressing mRNA for members of the nerve growth factor family. **Neuron** 5: 511-526.
- *Escobar, C y M Salas (1995):* Dendritic branching of claustral neurons in neonatally undernourished rats. **Biol. Neonate** 68: 47-54.
- *Escobar, C, I Caldelas, C Rugerio, L Cintra (1996):* Circadian distribution in behavioral patterns of chronic malnourished rats. **Bol. Estud. Méd. Biol., Méx.**, 44: 61-63.
- *Etevenon, P y F Giannella (1980):* Waking and sleeping states in the rat from an EEG data analysis point of view. **Waking and Sleeping** 4: 33-45.

- *Fagioli, I, C Ricour, F Salomon y P Salzarulo (1980):* Paradoxical sleep periodicity in early human malnutrition. En: **Ontogenesis of the Brain**, Vol. 3. L Jilek y S Trojan (Eds.), Praga, pp. 239-243.
- *Fagioli, I, PY Ktonas y P Salzarulo (1996):* Delta and sigma EEG power dynamics throughout quiet sleep (QS) in malnourished infants and after nutritional rehabilitation. European Congress on Sleep Research, June 16-21, 1996. Abstr. #122 (**J. Sleep Res.**, 5,S1:61, 1996).
- *Fagioli I y P Salzarulo (1998):* Spontaneous awakenings in malnourished infants. **J. Sleep Res.**, 7(S2): 123.
- *FAO -OMS (Organisation des Nations Unies por l'alimentation et l'agriculture - Organisation Mondiale de la Santé) (1992):* Nutrition. Le Défi Mondial. **Conférence Internationale sur la Nutrition**. Rome, 5-11, décembre.
- *Feinberg, I (1974):* Changes in sleep cycle patterns with age. **J. Psychiatr. Res.**, 10: 283-306.
- *Feinberg, I (1990):* What is the function(s) of slow wave sleep?. En: **Slow Wave Sleep: Its measurement and functional significance**. MH Chase y T Roth (Eds.), Los Angeles CA: Brain Information Service/Brain Research Institute. pp. 65-69.
- *Feinberg, I y IG Campbell (1993):* Total sleep deprivation in the rat transiently abolishes the delta amplitude response to darkness: Implications for the mechanisms of the "negative delta rebound". **J. Neurophysiol.**, 70: 2695-2699.
- *Feinberg, I y JD March (1995):* Observations on delta homeostasis, the one-stimulus model of NREM-REM alteration and the neurobiologic implications of experimental dream studies. **Behav. Brain Res.**, 69: 97-108.
- *Fishbein, W y B Gutwein (1977):* Paradoxical sleep and memory storage processes. **Behav. Biol.**, 19: 425-464.
- *Fleischer, SF y G Turkewitz (1979a):* Effect of neonatal stunting on development of rats: large litter rearing. **Dev. Psychobiol.**, 12: 137-149.
- *Fleischer, SF y G Turkewitz (1979b):* Behavioral effects of rotation between lactating and nonlactating females. **Dev. Psychobiol.**, 12: 245-254.
- *Fleischer, SF, G Turkewitz y H Finkelstein (1981):* Sensory influence on homing of stunted rat pups. **Dev. Psychobiol.**, 14: 29-39.
- *Folkard, S y T Akerstedt (1987):* The stimulation of processes "C", "S" and "W" in circadian alertness rating. **Chronobiologia** 14: 175.
- *Folkard, S y T Akerstedt (1987):* Toward a model for the prediction of alertness and/or fatigue on different sleep/wake schedules. En: **Contemporary Advances in Shiftwork research: Theoretical and Practical Aspects in the Late Eighties**. A Oginski, J Polorski, J Rutenfranz, (Eds.). Medical Academy, Krakow. pp. 231-240.
- *Folkard, S y T Akerstedt (1989):* Toward the prediction of alertness on abnormal sleep/wake schedules. En: **Vigilance and Performance in Automated Systems**. A Coblentz (Ed.), Kluwer, Dordrecht. pp. 287-296.
- *Folkard, S y T Akerstedt (1992):* A three-process model of the regulation of alertness-sleepiness. En: **Sleep, Arousal, and Performance**. RJ Broughton y RD Ogilvie (Eds.), Birkauser, Boston. pp. 11-26.
- *Forbes, WB, C Tracy, O Resnick y PJ Morgane (1977):* Effect of protein malnutrition during developing on sleep behavior of rats. **Exp. Neurol.**, 57: 440-450.

- *Frank, MG y HC Heller (1997)*: Development of REM and slow wave sleep in the rat. **Am. J. Physiol.**, 272 (Regulatory Integrat. Comp. Physiol. 41): R1792-R1799.
- *Franken, P, DJ Dijk, I Tobler, y AA Borbély (1991)*: Sleep regulation in rats: Effects on EEG power spectra, vigilance states, and cortical temperature. **Am. J. Physiol.**, (Regulat. Int. Comp. Physiol. 30): R198-R208.
- *Franken, P, DJ Dijk, I Tobler y AA Borbély (1994)*: High-frequency components of the rat electroencephalogram are modulated by the vigilance states. **Neurosci. Lett.**, 167: 89-92.
- *Franken, P, I Tobler y AA Borbély (1992)*: Sleep and waking have a major effect on the 24-hr rhythm of cortical temperature in the rat. **J. Biol. Rhythms** 7: 341-352.
- *Franková, S y RH Barnes (1968)*: Effects of malnutrition in early life on avoidance conditioning and behavior in rats. **J. Nutr.**, 96: 485-493.
- *Franková, S (1971)*: Relationship between nutrition during lactation and maternal behavior of rats. **Activ. Nerv. Sup. (Praha)**, 13: 1-8.
- *Franková, S (1973)*: Effect of protein-calorie malnutrition on the development of social behavior in rats. **Dev. Psychobiol.**, 6: 33-43.
- *Galler, JR (1979)*: Home orientation in nursing rats: The effects of rehabilitation following intergenerational malnutrition. **Dev. Psychobiol.**, 12: 499-508.
- *Galler, JR (1980)*: Home-orienting behavior in rat pups surviving postnatal or intergenerational malnutrition. **Dev. Psychobiol.**, 13: 563-572.
- *Galler, JR y C Seelig (1981)*: Home-orienting behavior in rat pups: The effect of 2 and 3 generations of rehabilitation following intergenerational malnutrition. **Dev. Psychobiol.**, 14: 541-548.
- *Galler, JR y KB Kanis (1987)*: Animal models of malnutrition applied to brain research. En: **Current Topics in Nutrition and Disease**. Vol. 16 Basic and Clinical Aspects of Nutrition and Brain Development. Alan R. Liss, Inc. pp. 57-73.
- *Galler, JR y J Tonkiss (1991)*: Prenatal protein malnutrition and maternal behavior in Sprague-Dawley rats. **J. Nutr.**, 121: 762-769.
- *Galler, JR, J Tonkiss y CS Maldonado-Irizarry (1994)*: Prenatal protein malnutrition and home orientation in the rat. **Physiol. Behav.**, 55: 993-996.
- *Gallo, PV, J Werboff y K Knox (1984)*: Development of home orientation in offspring of protein-restricted cats. **Dev. Psychobiol. Behav.**, 17: 437-449.
- *García-Ruiz, M, S Díaz-Cintra, L Cintra, G Corkidi (1993)*: Effects of protein malnutrition on CA3 hippocampal pyramidal cells in rats of three ages. **Brain Res.**, 625: 203-212.
- *Gaztelu, JM, M Romero-Vives, V Abaira y E García-Austt (1994)*: Hippocampal EEG theta power density is similar during slow-wave sleep and paradoxical sleep. A long-term study in rats. **Neurosci. Lett.**, 172: 31-34.
- *Glotzbach, SF y HC Heller (1976)*: Central nervous regulation of body temperature during sleep. **Science** 194: 537-539.
- *Gnadt, JW y V Pegram (1986)*: Cholinergic brainstem mechanisms of REM sleep in the rat. **Brain Res.**, 384: 29-41.
- *Goldstein, R (1992)*: The paradoxical sleep-cerebral maturation relationship. **Rom. J. Endocrinol.**, 30: 67-88.

- *González MM del C, JL Valatx y G Debilly (1996)*: Role of the locus coeruleus in the sleep rebound following two different sleep deprivation methods in the rat. **Brain Res.**, 740: 215-226.
- *Granados-Fuentes, D, JA Roig, L Cintra, y R Aguilar-Roblero (1995)*: Visual responses from neurons in the suprachiasmatic area in malnourished rats. En: **Proc. 3rd. Latin-American Symposium on Chronobiology**. Tlax. México. p. 73.
- *Gramsbergen, A (1976)*: The development of the EEG in the rat. **Dev. Psychobiol.**, 9: 501-515.
- *Gramsbergen, A (1976)*: EEG development in normal and undernourished rats. **Brain Res.**, 105: 287-308.
- *Grasing, K y H Szeto (1992)*: Diurnal variation in continuous measures of the rat EEG power spectra. **Physiol. Behav.**, 51: 249-254.
- *Greco, MA, T Porkka-Heiskanen, RW McCarley y P Shiromani (1998)*: ChAT expressing during natural sleep and total sleep deprivation in the basal forebrain. **Soc. Neurosci.**, 24: 1432 (abstr. 563.18).
- *Gressens, P, SM Muakum L Besse, E Nsegbe, J Gallego, B Delpéch, C Gaultier, P Evrard, JM Ketelslegers y D Maiter (1997)*: Maternal protein restriction early in rat pregnancy alters brain development in the progeny. **Dev. Brain Res.**, 103: 21-35.
- *Grosvenor, A y LC Lack (1984)*: The effect of sleep before or after learning on memory. **Sleep** 7: 155-167.
- *Hall, RD, WB Forbes y WM Robertson (1978)*: The effects of protein malnutrition on the rat's circadian patterns of food and water intake. **Nutr. Rep. Int.**, 18: 713-720.
- *Hammer, Jr. RP (1981)*: The influence of pre- and postnatal undernutrition on the developing brain stem reticular core: a quantitative Golgi study. **Dev. Brain Res.**, 1: 191-201.
- *Hammer, RP Jr. y E van Marthens (1981)*: Morphological development of the brain stem reticular core in prenatally undernourished rats. **Dev. Brain Res.**, 1: 203-212.
- *Harel, Z y GS Tannenbaum (1995)*: Long-term alterations in growth hormone and insulin secretion after temporary dietary protein restriction in early life in the rat. **Pediat. Res.**, 38: 747-753.
- *Hars, B y E Hennevin (1987)*: Impairment of learning by cueing during postlearning slow wave sleep in rats. **Neurosci. Lett.**, 79: 290-294.
- *Hars, B, E Hennevin y P Pasques (1985)*: Improvement of learning by cueing during postlearning paradoxical sleep. **Behav. Brain Res.**, 18: 241-250.
- *Hayaishi, O y H Matsumura (1995)*: Prostaglandins and sleep. **Adv. Neuroimmunol.**, 5: 211-216.
- *Heller, HC (1988)*: Sleep and hypometabolism. **Can J. Zool.**, 66: 61-69.
- *Heller, HC, S Glotzbach, D Grahn y C Radeke (1988)*: Sleep-dependent changes in the thermoregulatory system. En: **Clinical Physiology of Sleep**. R. Lydic, JF Biebuyck (Eds.) American Physiology Society, Bethesda, Maryland. pp. 145-158.
- *Hennevin E y P Leconte (1977)*: Theoretical review: Etude des relations entre le sommeil paradoxal et les processus d'apprentissage. **Physiol. Behav.**, 18: 307-319.
- *Hennevin, E, B Hars, C Maho y V Bloch (1995)*: Processing of learned information in paradoxical sleep: relevance for memory. **Behav. Brain Res.**, 69: 125-135.

- *Herbert, DC (1980)*: Growth Patterns and hormonal profile of male rats with protein-calorie malnutrition. **Anat. Rec.**, 197: 339-354.
- *Herbert, DC y RJ Reiter (1981)*: Influence of protein-calorie malnutrition on the circadian rhythm of pineal melatonin in the rat. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, 166: 360-363.
- *Hernández, RJ (1973)*: Developmental pattern of serotonin synthesizing enzyme in the brain of postnatally malnourished rats. **Experientia** 29: 1487-1488.
- *Hernández, RJ (1976)*: Effect of malnutrition and 6-hydroxydopamine on the early postnatal development of noradrenaline and serotonin content in the rat brain. **Biol. Neonate** 30: 181-186.
- *Hernández, RJ (1979)*: Ontogenetic malnutrition and interaction of monoamines and enzymes in the brain. En: **Catecholamines Basic and Clinical Frontiers**. E Ursin, JI Kopin y JJ Barchas (Eds.). Pergamon Press, Oxford, pp. 830-832.
- *Hernández, J, GG Manjarréz y G Chagoya (1989)*: Newborn humans and rats malnourished in utero: free plasma, L-tryptophan, neutral amino acids and brain serotonin synthesis. **Brain Res.**, 488: 1-13.
- *Hernández-Peón, R, Chavez-Ibarra, G., Morgane, PJ, y Timo-Iaria, C (1963)*: Limbic Cholinergic pathways involved in sleep and emotional behavior. **Exp. Neurol.**, 8: 93-111.
- *Herschkowitz, N y E Rossi (1972)*: Critical periods in brain development. En: **Lipids, Malnutrition and Developing Brain**. Ciba Foundation Symposium. Amsterdam, Elsevier. pp. 107-116.
- *Hobson, JA (1989)*: **Sleep**, Scientific American Library, New York. pp. 116-141.
- *Hobson, JA (1988)*: Homeostasis and heteroplasticity: functional significance of behavioral state sequences. Chap. 14. pp. 199-220. En: **Clinical Physiology of Sleep**. Lydic, R & JF Biebuyck (Eds.), American Physiological Society, Bethesda, MD.
- *Hobson, JA (1992)*: A new model of brain-mind state: Activation level, Input Source, and Mode of Processing (AIM). En: **The Neuropsychology of Sleep and Dreaming**. JS Antrobus y M Bertini (Eds.). Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey. pp. 227-245.
- *Honma, S y K Honma (1985)*: Interactions between circadian and ultradian rhythms of spontaneous locomotor activity in rats during the early developmental period. En: **Ultradian Rhythms in Physiology and Behavior**. H Schulz y P Lavie (Eds.). Springer-Verlag, Berlin. pp.96-109.
- *Hoshino, K (1996)*: Food deprivation and hypothermia in desynchronized sleep-deprived rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, 29: 41-46.
- *Ibuka, N (1984)*: Ontogenesis of circadian sleep-wakefulness rhythms and developmental changes of sleep in the altricial rat and in the precocial guinea pig. **Behavioural Brain Res.**, 11: 185-196.
- *Ibuka, N y H Kawamura (1975)*: Analysis of sleep-wakefulness cycle in the rat by suprachiasmatic nucleus lesions. **Brain Res.**, 96: 76-81.
- *Im, HS, RH Barnes, y DA Levitsky (1971)*: Postnatal malnutrition and brain cholinesterase in rats. **Nature (London)** 233: 269-270.
- *Imeri, L, MG DeSimoni, R Giglio, A Clavenna y M Mancina (1994)*: Changes in the serotonergic system during the sleep-wake cycle: simultaneous polygraphic and voltammetric recordings in hypothalamus using a telemetry system. **Neuroscience** 58: 353-358.

- *Inoué, S y AA Borbély (1985): Endogenous Sleep Substances and Sleep Regulation.* Tokyo, Japan Scientific Societies Press y Netherlands:VNU Science Press BV Utrecht. 266 pp.
- *Inoué, S (1995): Pharmacology of the CNS Peptides.* En: **The Pharmacology of Sleep.** Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 116. A Kales (Ed.). Springer, Berlin. pp. 243-277.
- *Ishimura, K, Y Takeuchi, K Fujiwara, H Yoshioka, T Sawada y T Kusunoki (1989): Effects of undernutrition on the serotonin neuron system in the developing brain: an immunohistochemical study.* **Dev. Brain Res.**, 50: 225-231.
- *Jacobs, B y DJ McGinty (1971): Effects of food deprivation on sleep and wakefulness in the rat.* **Exp. Neurol.**, 30: 212-222.
- *Johnson, JE y RA Yoesle (1975): The effects of malnutrition on the developing brain stem of the rat: a preliminary experiment using the lateral vestibular nucleus.* **Brain Res.**, 89: 170-174.
- *Johnson, D, ETS Li, DV Coscina y GH Anderson (1979): Different diurnal rhythms of protein and non-protein energy intake by rats.* **Physiol. Behav.**, 22: 777-780.
- *Jones, BE (1989): Basic mechanisms of sleep-wake states.* En: **Principles and Practice of Sleep Medicine**, MH Kryger, T Roth y WC Dement (Ed.). Chap. 10, Saunders Co., Philadelphia. pp. 121-138.
- *Jones, BE (1991): Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain.* Commentary. **Neuroscience** 40: 637-656.
- *Jones, DG y SE Dyson (1981): The influence of protein restriction, rehabilitation and changing nutritional status on synaptic development: a quantitative study in rat brain.* **Brain Res.**, 208: 97-111.
- *Jouvet, M (1972): The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle.* **Ergeb. Physiol.**, 64: 166-307.
- *Jouvet, M, M Sallanon, F Petitjean y P Bobillier (1983): Serotonergic and nonserotonergic mechanisms in sleep.* Chap. 38. En: **Sleep Disorders: Basic and Clinical Research.** Spectrum Pub., pp. 557-589.
- *Jouvet-Mounier, D, L Astic y D Laconte ((1970): Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month.* **Develop. Psychobiol.**, 2: 216-239.
- *Kahn, RS, HM van Praag, S Wetzler, GM Asnis y G Barr (1988): Serotonin and anxiety revisited.* **Biol. Psychiatry** 23: 189-208.
- *Kleinlogel, H (1990): Analysis of the vigilance stages in the rat by fast Fourier transformation.* **Neuropsychobiology** 23: 197-204.
- *Klugewicz, DA, PD Butler, D Ciptet y J Retrosen (1995): Behavioral effects of prenatal protein deprivation in preweanling and adult rats.* **Soc. Neurosci.**, 21: 2016 (abst. 792.7).
- *Krilowicz, BL, SF Glotzbach y HC Heller (1988): Neuronal activity during sleep and complete bouts of hibernation.* **Am. J. Physiol.**, 24: R1008-R1019.
- *Krueger, JM, CA Dinarello, S Shoham, D Davenne, J Walter y S Kubillus. (1987): Interferon alpha-2 enhances slow wave sleep in rabbits.* **Int. J. Immunopharmacol.**, 9: 23-30.
- *Krueger, JM, F Obal Jr., L Johannsen, MR Opp, LA Toth y AB Cady (1990): Endogenous sleep factors: Relationships to physiological variables.* En: **Sleep and Respiration.** FG Issa, PM Suratt y JE Remmers (Eds.). Wiley-Liss, Inc.,
- *Krueger, JM y F Obal Jr. (1994): Sleep Factors.* En: **Sleep and Breathing.** Chap. 4. NA Saunders y CE Sullivan (Eds.). Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 79-112.

- *Krueger, JM, F Obal Jr., L Kapás y J Fang (1995):* Brain organization and sleep function. **Behav. Brain Res.**, 69: 177-185.
- *Kubicki, S, L Höller, I Berg, C Pastelak-Price y R Dorow (1989):* Sleep EEG evaluation: a comparison of results obtained by visual scoring and automatic analysis with the Oxford sleep stager. **Sleep** 12:140-9.
- *Kulkarni, AB y BB Gaitonde (1982):* Effects of early undernutrition and subsequent rehabilitation on acetylcholine levels in rat brain. **Experientia** 38: 377-378.
- *Lancel, M (1993):* Cortical and subcortical EEG in relation to sleep-wake behavior in mammalian species. **Neuropsychobiology** 28: 154-159.
- *Legendre, R y H Piéron (1910):* **C.R. Soc. Biol., Paris** 68: 1108.
- *Levey, AI, AE Hallanger y BH Wainer (1987):* Cholinergic nucleus basalis neurons may influence the cortex via the thalamus. **Neurosci. Lett.**, 74: 7-13.
- *Llinás, RR y D Paré (1991):* Of dreaming and wakefulness. Commentary. **Neuroscience** 44: 521-535.
- *Lopes da Silva, FH y W Storm van Leeuwen (1977):* The cortical source of alpha rhythm. **Neurosci. Lett.**, 6: 237-241.
- *Lopes da Silva, FH, THMT Van Lierop, CFM Schrijer y W Storm van Leeuwen (1973a):* Organization of thalamic and cortical alpha rhythm: spectra and coherences. **Electroenceph. Clin. Neurophysiol.**, 35: 627-639.
- *Luke, B y L Keith (1992):* **Principles and Practice of Maternal Nutrition.** The Parthenon Publishing Group, Lancs, UK.
- *Mackiewicz, M, PJ Sollars, MD Ogilvie y AI Pack (1996):* Modulation of IL-1 β gene expression in the rat CNS during sleep deprivation. **NeuroReport** 7: 529-533.
- *Manjarréz, GG, GG Chagoya y J Hernández-R (1988):* Perinatal brain serotonin metabolism in rats malnourished *in utero*. **Biol. Neonate** 54: 232-240.
- *Manjarréz, GG, GG Chagoya y J Hernández-R (1994):* Early nutritional change modify the kinetics and phosphorylation capacity of tryptophan-5-hydroxylase. **Intl. J. Devl. Neurosci.**, 12: 695-702.
- *Manjarréz, GG, VM Magdaleno, G Chagoya y J Hernández-R (1996):* Nutritional recovery does not reverse the activation of brain serotonin synthesis in the ontogenetically malnourished rat. **Intl. J. Devl. Neurosci.**, 14: 641-648.
- *Mann, K, P Backer y J Roschke (1993):* Dynamical properties of the sleep EEG in different frequency bands. **Intl. J. Neurosci.**, 73: 161-169.
- *Marks, GA, JP Shaffery, A Oksenberg, SG Speciale y HP Roffwarg (1995):* A functional role for REM sleep in brain maturation. **Behav. Brain Res.**, 69: 1-11.
- *Martin, JH (1991):* The collective electrical behavior of cortical neurons: The electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. En: **Principles of Neural Science.** ER Kandel, JH Schwartz y TH Jessell (Eds.), 3rd. ed., Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, U.S.A. pp. 777-791.
- *Massaro, TF, DA Levitsky y RH Barnes (1974):* Protein malnutrition in the rat: Its effects on maternal behavior and pup development. **Dev. Psychobiol.**, 7: 551-561.
- *McCarley, RW y JA Hobson (1975):* Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. **Science** 189: 58-60.

- *McCarley, RW y SG Massaquoi (1992)*: Neurobiological structure of the revised limit cycle reciprocal interaction model of REM cycle control. **J. Sleep Res.**, 1: 132-137.
- *McGinty, D y R Szymusiak (1994)*: Neurobiology of Sleep. Chap. 1. En: **Sleep and Breathing**. NA Saunders y CE Sullivan (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 1-26.
- *Melanie, E, W Kittrell y E Satinoff (1986)*: Development of the circadian rhythm of body temperature in rats. **Physiol. Behav.**, 38: 99-104.
- *Miller, M, JP Leahy, WC Stern, PJ Morgane y O Resnick (1977)*: Tryptophan availability: Relation to elevated brain serotonin in developmentally protein-malnourished rats. **Exp. Neurol.**, 57: 142-157.
- *Mirmiran, M y E van Someren (1993)*: The importance of REM sleep for brain maturation. **J. Sleep Res.**, 2: 188-192.
- *Mirmiran, M (1995)*: The function of fetal/neonatal rapid eye movement sleep. **Behav. Brain Res.**, 69: 13-22.
- *Monmaur, P, O Houcine y J Delacour (1979)*: Experimental dissociation between wakefulness and paradoxical sleep hippocampal theta. **Physiol. Behav.**, 23: 471-479.
- *Monnier, M y L. Hösli (1964)*: Dialysis of sleep and waking factors in blood of the rabbit. **Science** 146:796.
- *Monnier, M y AM Hatt (1971)*: Humoral transmission of sleep. V. New evidence from production of pure sleep hemodialysate. **Pfugers Arch.**, 329: 231.
- *Monnier, M y GA Schoenenberg (1974)*: Neurohumoral coding of sleep by the physiological sleep factor delta. En: **Neurohumoral Coding of Brain Function**. RD Myers y RR Drucker-Colin (Eds.). Plenum Press, NY. pp. 207-232.
- *Morgane, PJ y WC Stern (1972)*: Relationship of sleep to neuroanatomical circuits, biochemistry, and behavior. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, 193: 95-111.
- *Morgane, PJ, M Miller, T Kemper, W Stern, W Forbes, R Hall, J Bronzino, J Kissane, E Hawrylewicz y O Resnick (1978)*: The effects of protein malnutrition on the developing central nervous system in the rat. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, 2: 137-230.
- *Morgane, P.J., Austin-LaFrance, R.J., Bronzino, J., Tonkiss, J. y Galler, J.R. (1992)*: Malnutrition and the developing central nervous system. En: **The Vulnerable Brain and Environmental Risks**. R.L. Issacson y K.F. Jensen (Eds.) Vol. 1, Plenum Press, New York. pp. 3-44.
- *Morgane, PJ, R Austin-LaFrance, J Bronzino, J Tonkiss, S Diaz-Cintra, L Cintra, T Kemper y JR Galler (1993)*: Prenatal malnutrition and development of the brain. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, 17: 91-128.
- *Morgane, PJ, KB Austin, SJ Palmer, RJ Austin-Lafrance y JD Bronzino (1990)*: Prenatal protein malnutrition results in the loss of behavior-mediated theta frequency shifting. **Soc. Neurosci.**, 16(P1). p. 35.
- *Morley, R y A Lucas (1997)*: Nutrition and cognitive development. **Brit Med. Bull.**, 53: 123-134.
- *Mourek, J, WA Himwich, J Myslivecek y DA Callison (1967)*: The role of nutrition in the development of evoked cortical responses in rat. **Brain Res.**, 6: 241-251.
- *Muaku, SM, LE Underwood, PL Selvais, JM Ketelslegers y D Maiter (1995)*: Maternal protein restriction early or late in rat pregnancy has differential effects on fetal growth, plasma

- insulin-like growth factor-I (IGF-I) and liver IGF-I gene expression. **Growth Regulat.**, 5: 125-32.
- *Muaku, SM, V Beauloye, JP Thissen, LE Underwood, JM Ketelslegers, y D Maiter (1995):* Effects of maternal protein malnutrition on fetal growth, plasma insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, and liver insulin-like growth factor gene expression in the rat. **Pediat. Res.**, 37 : 334-42.
 - *Nagai, K y H Nakagawa (1992):* **Central Regulation of Energy Metabolism with Special Reference to Circadian Rhythm.** CRC Press, Boca Raton , FL.
 - *Obál, F Jr., G Rubicsek, G Alfoldi, G Sary y F Obal (1985):* Changes in the brain and core temperatures in relation to the various arousal states in rats in the light and dark periods of the day. **Pflugers Archiv** 404: 73-79.
 - *Opp, MR y JM Krueger (1994):* Anti-interleukin-1 β reduces sleep and sleep rebound after sleep deprivation in rats . **Am. J. Physiol.**, 266 (Regulat. Int. Comp. Physiol. 35): R688-R695.
 - *Oswald, I (1969):* Human brain protein, drugs and dreams. **Nature**. London, 223: 893-897.
 - *Pappenheimer, JR, TB Miller y CA Goodrich (1967):* Sleep promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep deprived goats. **Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)**, 58: 513.
 - *Pappenheimer, JR (1976):* The sleep factor. **Sci. Amer.**, 235: 24-29.
 - *Parent, A, D Paré, Y Smith y M Steriade (1988):* Basal forebrain cholinergic and noncholinergic projections to the thalamus and brainstem in cats and monkeys. **J. Comp. Neurol.**, 277: 281-301.
 - *Pedley, TA y RD Traub (1990):* Physiological basis of the EEG. En: **Current Practice of Clinical Electroencephalography**, 2nd ed. DD Daly y TA Pedley (Eds.), Chap. 5, pp. 107-137, Raven Press, New York.
 - *Peeling, AN y JL Smart (1994):* Successful prediction of immediate effects of undernutrition throughout the brain growth spurt on capillarity and synapse-to-neuron ratio of cerebral cortex in rats. **Metab. Brain Dis.**, 9: 81-95.
 - *Peeling, AN y JL Smart (1994):* Review of literature showing that undernutrition affects the growth rate of all processes in the brain to same extent. **Metab. Brain Dis.**, 9: 33-42.
 - *Peirano, P, I Fagioli, BB Singh y P Salzarulo (1989):* Effect of early human malnutrition on waking and sleep organization. **Early Hum. Dev.**, 20: 67-76.
 - *Peng, MT, YT Chen, SH Hung y CL Yaung (1990):* Circadian rhythms of feeding and drinking behavior of rats aged from 3 to 21 months. **Proc. Natl. Sci. Council. ROC**, 14: 98-104.
 - *Petsche, H, C Stumpf y G Gogolak (1962):* The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus. The control of hippocampus arousal activity by septum cells. **Electroenceph. Clin. Neurophysiol.**, 14: 202-211.
 - *Petsche, H, H Pockberger y P Rappelsberger (1984):* On the search for the sources of the electroencephalogram. **Neuroscience** 11: 1-27.
 - *Peyron C, SW Wurts, HK Srere, HC Heller, DM Edgar y TS Kilduff (1998):* mRNA level of brain derived-neurotrophic factor (BDNF) increases in several brain regions after sleep deprivation. **Soc. Neurosci.**, 24: 1430 (abst. 563.8).
 - *Pigarev, IN, HC Northdurft y S Kastner (1997):* Evidence for asynchronous development of sleep in cortical areas. **NeuroReport** 8: 2557-2560.
 - *Pollitt, E (1996):* Timing and vulnerability in research on malnutrition and cognition. **Nutr. Rev.**, 54: S49-S55.

- *Portas, CM y RW McCarley (1994)*: Behavioral state-related changes of extracellular serotonin concentration in the dorsal raphe nucleus: a microdialysis study in the freely moving cat. **Brain Res.**, 648: 306-12.
- *Puil, E y PL Carlen (1984)*: Attenuation of glutamic-acid excitatory postsynaptic potentials, and spikes by intracellular QX-222 in hippocampal neurons. **Neuroscience** 11: 389-398.
- *Radulovacki, M (1995)*: Pharmacology of the adenosine system. En: **The Pharmacology of Sleep**. Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 116. A Kales (Ed.). Springer, Berlin. pp. 307-322.
- *Rajalakshmi, R, M Parameswaran y CV Ramakrishnan (1974)*: Effects of different levels of dietary protein on brain glutamate dehydrogenase and decarboxylase in young albino rats. **J. Neurochem.**, 23: 123-127.
- *Rajalakshmi, R, AB Kulkarni y CV Ramakrishnan (1974)*: Effects of pre-weaning and post-weaning undernutrition on acetylcholine levels in rat brain. **J. Neurochem.**, 23: 119-121.
- *Ramm, P y CT Smith (1990)*: Rates of cerebral protein synthesis are linked to slow wave sleep in the rat. **Physiol. Behav.**, 48: 749-753.
- *Rassin, DK (1987)*: Protein nutrition in the neonate: Assessment and implications for brain development. En: **Current Topics in Nutrition and Disease**. vol. 16. **Basic and Clinical Aspects Nutrition and Brain Development**. DK Rassin (Ed.). New York, Alan R Liss, Inc., pp. 19-39.
- *Ray, WJ y HW Cole (1985)*: EEG alpha activity reflects emotional and cognitive processes. **Science** 228:750-752.
- *Rechtschaffen, A, MA Gilliland, BM Bergmann y JB Winter (1983)*: Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. **Science** 221: 182-184.
- *Rechtschaffen, A, BM Bergmann, CA Everson, CA Kushida y MA Gilliland (1989)*: Sleep deprivation in the rat: I. Conceptual issues. **Sleep** 12: 1-4.
- *Rechtschaffen, A, BM Bergmann, MA Gilliland y K Bauer (1999)*: Effects of method, duration, and sleep stage on rebounds from sleep deprivation in the rat. **Sleep** 22: 11-31.
- *Reis, MAB, EM Carneiro, MAR Mello, AC Boscerio, MJA Saad y LA Velloso (1996)*: Glucose-induced insulin secretion is impaired and insulin-induced phosphorylation of the insulin receptor and insulin receptor substrate-1 are increased in protein-deficient rats. **J. Nutr.**, 127: 403-410.
- *Resnick, O y PJ Morgane (1983)*: Animal models for small-for-gestational-age (SGA) neonates and infants-at-risk (IAR). **Dev. Brain Res.**, 10: 221-225.
- *Resnick, O y PJ Morgane (1984)*: Ontogeny of the levels of serotonin in various parts of the brain in severely protein malnourished rats. **Brain Res.**, 303: 163-170.
- *Robinson, S, RE Young y MHN Golden (1995)*: Electrophysiological assessment of brain function in severe malnutrition. **Acta Paediatr.**, 84: 1245-51.
- *Roffwarg, H, J Muzio y W Dement (1966)*: The ontogenetic development of the sleep-dream cycle in humans. **Science** 152: 604-619.
- *Rosenberg, RS, BM Bergmann y A Rechtschaffen (1976)*: Variations in slow wave activity during sleep in the rat. **Physiol. Behav.**, 17: 931-938.
- *Rosenzweig, MR y AI Leiman (1992)*: **Psicología Fisiológica**. McGraw-Hill Eds., México.
- *Rougeul-Buser, A, JJ Bouyer, MF Montaron y P Buser (1983)*: Patterns of activities in the ventrobasal thalamus and somatic cortex SI during behavioral immobility in the awake cat: focal waking rhythms. **Exp. Brain Res.**, 57: 69-87.

- *Rushmore J, J Luebke y JR Galler (1998)*: Electrophysiological properties of rat hippocampal principal cells are unaltered by prenatal protein malnutrition. **Hippocampus**, 8: 380-389.
- *Sakai, K (1980)*: Some anatomical and physiological properties of pontomesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. En: **The Reticular Formation Revisited**. JA Hobson y MAB Brazier (Eds.). Raven Press, New York. pp. 427-447.
- *Sakai, K (1985)*: Neurons responsible for paradoxical sleep. En: **Sleep. Neurotransmitters and Neuromodulators**, A Wauquier, JM Monti, JM Gaillard y M Radulovacki (Eds.). Raven Press, New York. pp. 29-44.
- *Sakai, K (1988)*: Executive mechanisms of paradoxical sleep. **Arch. Ital. Biol.**, 126: 239-257.
- *Salas, M y L Cintra (1973)*: Nutritional influences upon somatosensory evoked responses during development in the rat. **Physiol. Behav.**, 10: 1019-1022.
- *Salas, M, S Díaz y A Nieto (1974)*: Effects of neonatal food deprivation on cortical spines and dendritic development. **Brain Res.**, 73: 139-144.
- *Salas, M y L Cintra (1975)*: Development of the electroencephalogram during starvation in the rat. **Physiol. Behav.**, 14: 589-593.
- *Salas, M y C Torrero (1979)*: Maternal behavior of undernourished rats in the early postnatal period. **Bol. Estud. Méd. Biol., Méx.**, 30: 237-244.
- *Salas, M, C Ruiz, C Torrero, y S. Pulido (1983)*: Neonatal food restriction: its effects on the sleep cycles and vigil behavior of adult rats. **Bol. Estud. Méd. Biol., Méx.**, 32: 209-215.
- *Salas, M, C Torrero y S Pulido (1984)*: Long-term alterations in the maternal behavior of neonatally undernourished rats. **Physiol. Behav.**, 33: 273-278.
- *Salas, M, C Torrero y S Pulido (1986)*: Undernutrition induced by early pup separation delays the development of the thalamic reticular nucleus in rats. **Exp. Neurol.**, 93: 447-455.
- *Salin-Pascual, R (1997)*: Estudio de los trastornos del sueño y de la alimentación. A-4. **PAC Psiquiatría-1**, Intersistemas, S.A., México, D.F., 96pp.
- *Sallanon, M, M Janin, C Buda y M Jouvet (1983)*: Serotonergic mechanisms and sleep rebound. **Brain Res.**, 268: 95-104.
- *Sallanon, M, C Buda, M Janin y M Jouvet (1985)*: Implications of serotonin in sleep mechanisms: Induction, facilitation? En: **Sleep. Neurotransmitters and Neuromodulators**. A Wauquier, JM Monti, JM Gaillard y M Radulovacki (Eds.). Raven Press, New York. pp. 135-140.
- *Sallanon, M, M Denoyer, K Kitahama, C Aubert, N Gay y M Jouvet (1989)*: Long lasting insomnia induced by preoptic neuron lesions and its transient reversal by muscimol injection into the posterior hypothalamus in the cat. **Neuroscience** 32: 669-683.
- *Salzarulo, P y I Fagioli (1995)*: Sleep for development or development for waking?- some speculations from a human perspective. **Behav. Brain Res.**, 69: 23-27.
- *Sandyk, R (1992)*: Melatonin and maturation of REM sleep. **Int. J. Neurosci.**, 63: 105-114.
- *Schmidt, RF (1980)*: **Fundamentos de Neurofisiología**. Alianza Editorial, Madrid.
- *Schmidt, RF y G Thews (1989)*: **Human Physiology**. Springer-Verlag, Berlin.
- *Schwierin, B, AA Borbély y I Tobler (1999)*: Prolonged effects of 24-h total sleep deprivation on sleep and sleep EEG in the rat. **Neurosci. Lett.**, 261: 61-64.
- *Shiromani, PJ y WJ Schwartz (1995)*: Towards a molecular biology of the circadian clock and sleep of mammals. **Adv. Neurommunol.**, 5: 217-230.

- *Shiromani PJ, R Basheer, J Thakkar, M Thakkar, MA Greco y RW McCarley (1998)*: Effects of sleep deprivation on sleep in old and young rats. **Soc. Neurosci.**, 24: 1431 (abst. 563.15).
- *Shoemaker, WJ y RJ Wurtman (1971)*: Perinatal undernutrition: Accumulation of catecholamines in rat brain. **Science** 171: 1017-1019.
- *Shoham, S, D Davenne, AB Cady, CA Dinarello, y JM Krueger (1987)*: Recombinant tumor necrosis factor and interleukin-1 enhance slow -wave sleep in rabbits. **Am. J. Physiol.**, 253 (Regulat. Int. Comp. Physiol. 22): R142-149.
- *Shiromani, PJ y WJ Schwartz (1995)*: Towards a molecular biology of the circadian clock and sleep mammals. **Advances in Neuroimmunology** 5: 217-230.
- *Smart, JL (1990)*: Vulnerability of developing brain to undernutrition. **Upsala J. Med. Sci.**, S48: 21-41.
- *Smith, C (1995)*: Sleep states and memory processes. **Behav. Brain Res.**, 69: 137-145.
- *Smith, WJ, LE Underwood y DR Clemmons (1995)*: Effects of caloric or protein restriction on insulin-like growth factor.I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children and adults. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 80 : 443-9.
- *Steriade, M (1984)*: The excitatory-inhibitory response sequence of thalamic and neocortical cells: State related changes and regulatory systems. En: **Dynamic Aspects of Neocortical Function**. GM Edelman, WE Gall y WM Cowan (Eds.). Wiley, New York. pp. 107-157.
- *Steriade, M y M Deschenes (1984)*: The thalamus as a neuronal oscillator. **Brain Res. Rev.**, 8: 1-63.
- *Steriade, M, L Dominich, G Oakson y M Deschenes (1987a)*: The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. **J. Neurosci.**, 57: 260-273.
- *Steriade, M, A Parent, D Paré, y Y Smith (1987b)*: Cholinergic and non-cholinergic neurons of cat basal forebrain project to reticular and mediodorsal thalamic nuclei. **Brain Res.**, 408: 272-276.
- *Steriade, M, P Gloor, RR Llinás, FH Lopes da Silva y MM Mesulam (1990)*: Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, 76: 481-508.
- *Steriade, M (1991)*: Alertness, quiet sleep, and dreaming. En: **Cerebral Cortex**, Vol. 9. Alan Peters (Ed.). Chap. 8, Plenum Pub., New York. pp. 279-357.
- *Stern, WC, M Miller, WB Forbes, PJ Morgane y O Resnick (1975a)*: Ontogeny of the levels of the biogenic amines in various parts of the brain and in peripheral tissues in normal and protein malnourished rats. **Exp. Neurol.**, 49: 314-326.
- *Stern, WC, PJ Morgane, M Miller y O Resnick (1975)*: Protein malnutrition in rats: Response in brain amines and behavior to foot shock stress. **Exp. Neurol.**, 47: 56-67. (b)
- *Stern, WC, WW Pugh, A Johnson y PJ Morgane (1983)*: Spontaneous forebrain neuronal activity in developmentally protein malnourished rats. **Dev. Brain Res.**, 9: 95-98.
- *Sticker, LS, DL Thopson Jr, JM Fernández, LD Bunting y CL DePew (1995)*: Dietary protein and (or) energy restriction in mares: plasma growth hormone, IGF-I, prolactin, cortisol, and thyroid hormone responses to feeding, glucose, and epinephrine. **J. Anim. Sci.**, 73: 1424-32.
- *Sticker, LS, DL Thopson Jr, JM Fernández, LD Bunting y CL DePew (1995)*: Dietary protein and (or) energy restriction in mares: plasma glucose, insulin, nonesterified fatty acid and urea nitrogen responses to feeding, glucose, and epinephrine. **J. Anim. Sci.**, 73: 136-144.

- *Sticker, LS, DL Thompson Jr, LD Bunting, JM Fernández, CL DePew, MR Nadal (1995):* Food deprivation of mares: plasma metabolite and hormonal concentrations and responses to exercise. **J. Anim. Sci.**, 73: 3696-704.
- *Strogatz, SH (1986):* **The Mathematical Structure of the Human Sleep-Wake Cycle.** Springer. Berlin.
- *Symonds, ME, JA Bird, I Clarke, JJ Gate y MA Lomax (1995):* Nutrition, temperature and homeostasis during perinatal development. **Exp. Physiol.**, 80: 907-940.
- *Szeto, HH (1990):* Spectral edge frequency as a simple quantitative measure of the maturation of electrocortical activity. **Pediatr. Res.**, 27: 289-292.
- *Telang, S, G Fuller, R Wiggins y SJ Emma (1984):* Early undernutrition and ³H-GABA binding in rat brain. **J. Neurochem.**, 43: 640-645.
- *Timo-Iaria, C (1995):* Fisiología del sistema nervoso. En: **Fisiología Básica.** MM Aires (Ed.), Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro. pp. 22-300. (Citado por Hoshino K, 1996).
- *Timo-Iaria, C, N Negrao, WR Schmidek, K Hoshino, C Lobato de Menezes y T Leme da Rocha (1970)* Phases and states of sleep in the rat. **Physiol. Behav.**, 5: 1057-1062.
- *Tobler, I, G Groos y AA Borbély (1983):* The effect of sleep deprivation on sleep in rats with suprachiasmatic lesions. **Neurosci. Lett.**, 42: 49-54.
- *Tobler, I, R Murison, R Ursin, H Ursin, y AA Borbély (1983):* The effect of sleep deprivation and the recovery sleep on plasma corticosterone in the rat. **Neurosci. Lett.**, 35: 297-300.
- *Tobler, I (1984):* Evolution of sleep processes: A phylogenetic approach. En: **Experimental Brain Research. Sleep Mechanisms.** Sleep Mechanisms. AA Borbély y JL Valatx (Eds.). pp. 207-226.
- *Tobler I y AA Borbély (1986):* Sleep EEG in the rat as a function of prior waking. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, 64: 74-76.
- *Tobler, I y AA Borbély (1990):* The effect of 3-h and 6-h sleep deprivation on sleep and EEG spectra of the rat. **Behav. Brain Res.**, 36: 73-78.
- *Tonkiss, J y JR Galler (1990):* Prenatal protein malnutrition and working memory performance in adult rats. **Behav. Brain Res.**, 40: 95-107.
- *Tonkiss, J, JR Galler, RN Formica, B Shukitt-Hale, y RR Timm (1990a):* Fetal protein malnutrition impairs acquisition of a DRL task in adult rats. **Physiol. Behav.**, 48: 73-77.
- *Tonkiss, J, GA Foster, y JR Galler (1991a):* prenatal protein malnutrition and hippocampal function: partial reinforcement extinction effect. **Brain Res. Bull.**, 27: 809-813.
- *Tonkiss, J, B Shukitt-Hale, RN Formica, FJ Rocco, y JR Galler (1990b):* Prenatal protein malnutrition alters response to reward in adult rats. **Physiol. Behav.**, 48: 675-680.
- *Tonkiss, J, JR Galler, B Shukitt-Hale, y FJ Rocco (1991b):* Prenatal protein malnutrition impairs visual discrimination learning in adult rats. **Psychobiology** 19: 247-250.
- *Tonkiss, J, J Galler, PJ Morgane, JD Bronzino, y RJ Austin-LaFrance (1993):* Prenatal Protein Malnutrition and Postnatal Brain Function. En: **Maternal Nutrition and Pregnancy Outcome.** CL Keen, A Bendich y CC Willhite (Eds.). **Ann. NY Acad. Sci.**, 678: 215-227.
- *Tonkiss, J, P Shultz y JR Galler (1994):* An analysis of spatial navigation in prenatally protein malnourished rats. **Physiol. Behav.**, 55: 217-224.
- *Toru, M, H Mitsushio, N Mataga, M Takashima y H Arito (1984):* Increased brain serotonin metabolism during rebound sleep in sleep-deprived rats. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, 20: 757-61.

- *Trachsel, L, I Tobler y AA Borbély (1986)*: Sleep regulation in rats: Effects of sleep deprivation, light, and circadian phase. **Am. J. Physiol.**, 251 (Regulat. Int. Comp. Physiol. 20): R1037-R1034.
- *Trachsel, L, I Tobler, P Achermann y AA Borbély (1991)*: Sleep continuity and the REM-nonREM cycle in the rat under baseline conditions and after sleep deprivation. **Physiol Behav.**, 49: 575-580.
- *Usui, S, Y Takahashi y S Ebihara (1982)*: Sleep-waking rhythm altered by 2-hour light phase access to food in the rat. **Neurosci. Lett.**, 34: 183-188.
- *van Praag, HM y J Korf (1971)*: Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: a biochemical classification? **Psychopharmacologia** 19: 148-152.
- *Vanderwolf, CH (1992)*: The electroencephalogram in relation to physiology and behavior: a new analysis. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, 82: 165-175.
- *Velázquez-Moctezuma, J, PJ Shiromani y JC Gillin (1990)*: Acetylcholine and acetylcholine receptor subtypes un REM sleep generation. **Prog. Brain Res.**, 84: 407-413.
- *Vertes, RP (1990)*: Brainstem mechanisms of slow-wave sleep and REM sleep. En: **Brainstem Mechanisms of Behavior**. WR Klemm y RP Vertes (Eds.). Wiley & Sons, Inc., New York. pp. 535-583.
- *Villablanca, J (1974)*: Role of the thalamus in sleep control: sleep-wakefulness studies in chronic diencephalic and athalamic cats. En: **Basic Sleep Mechanisms**. O Petre-Quadens y JD Schlag (Eds.). Academic Press, New York, pp. 51-78.
- *Vinogradova, OS, ES Brazhnik, AN Karanov y SD Zhadina (1980)*: Analysis of neuronal activity in rabbit's septum with various conditions of deafferentation. **Brain Res.**, 187: 354-368.
- *Weaker, FJ y DC Herbert (1984)*: Pineal gland morphology in rats with experimentally induced protein-calorie malnutrition. **J. Pineal Res.**, 1: 121-128.
- *Webb, WB y HW Agnew, Jr. (1971)*: Stage 4 sleep. Influence of time course variables. **Science Wash. DC**, 174: 1354-1356.
- *West, C y TL Kemper (1976)*: The effect of a low protein diet on the anatomical development of the rat brain. **Brain Res.**, 107: 221-237.
- *Wilson, MA y BL McNaughton (1994)*: Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. **Science** 246: 676-679.
- *Winson, J (1997)*: The meaning of Dreams. **Sci. Amer.** (Special Issue): 58-67 (Reprinted from the November 1990 issue)
- *Yamuy, J, FR Morales y MH Chase (1995)*: Induction of rapid eye movement sleep by the microinjection of nerve growth factor into the pontine reticular formation of the cat. **Neuroscience** 66: 9-13.
- *Young, GA, GF Steinfels y N Khazan (1978)*: Cortical EEG power spectra associated with sleep-awake behavior in the rat. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, 8: 89-91.
- *Yoshii, N y K Tsukiyama (1951)*: Normal EEG and its development in the white rat. **Jap. J. Physiol.**, 2: 34-38.
- *Zagon, I y TA Slotkin (1992)*: **Maternal Substance Abuse and the Developing Nervous System**. Academic Press, Sn Diego CA. 377 pp.