



# Universidad Nacional Autónoma de México

---

Facultad de Ciencias  
Departamento de Biología

"EFECTOS DE LA DESNUTRICION PROTEINICA EN  
EL CICLO SUEÑO-VIGILIA Y SU RITMICIDAD  
CIRCADICA EN LA RATA"

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de  
DOCTOR EN CIENCIAS (BIOLOGIA)

Presenta

LEON FEDERICO CINTRA MC GLONE

México, D. F.

1985



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

R E C O N O C I M I E N T O

EL PRESENTE TRABAJO DE TESIS

SE REALIZÓ EN PARTE EN EL DE

PARTAMENTO DE FISIOLÓGIA, --

DEL INSTITUTO DE INVESTIGA--

CIONES BIOMÉDICAS, U.N.A.M.

MÉXICO, D.F.

## AGRADECIMIENTOS

A LOS DRS. MANUEL SALAS Y PABLO PACHECO, POR SU ORIENTACIÓN EN MI CARRERA DE INVESTIGACIÓN.

A LA DRA. BEATRÍZ FUENTES PARDO, POR SU EXCELENTE DIRECCIÓN EN LA ELABORACIÓN DE ESTA TESIS.

A LAS DRAS. LUZ MA. LÓPEZ DE LA ROSA, MA. LUISA FANJUL Y ROSALINDA GUEVARA G. Y A LOS DRS. FRUCTUOSO AYALA G., RENÉ R. DRUCKER-COLÍN Y JOSÉ M. CALVO POR LA REVISIÓN Y COMENTARIOS - AL MANUSCRITO.

EN ESPECIAL AL DR. PETER J. MORGANE, POR LAS FACILIDADES PRESTADAS EN SU LABORATORIO DE LA WORCESTER FOUNDATION FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, DONDE SE REALIZÓ PARTE DE ESTE TRABAJO Y - AL DR. THOMAS KEMPER DEL BOSTON CITY HOSPITAL, DONDE SE ELABORÓ PARTE DEL MATERIAL HISTOLÓGICO UTILIZADO EN LA PRESENTE TESIS.

A LA SRA. MERCEDES DEL POZO Y A LAS SRITAS. BLANCA HUERTA Y LAURA GUTIÉRREZ, POR SU EXCELENTE TRABAJO DE MECANOGRAFÍA Y A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE CONTRIBUYERON EN EL DESARROLLO - DE ESTA TESIS.



DEDICATORIA

A SOFI Y A AUHI

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS Y TÍAS

## I N D I C E

RESUMEN.....	I
INTRODUCCION.....	1
PERÍODOS CRÍTICOS Y DESNUTRICIÓN.....	4
LA DESNUTRICIÓN EN EL CICLO DE SUEÑO Y VIGILIA.....	9
LA ORGANIZACIÓN FISIOLÓGICA DEL CICLO CIRCÁDICO SUEÑO Y VIGILIA..	13
EL CICLO DE SUEÑO Y VIGILIA Y SU SINCRONIZACIÓN.....	16
ORGANIZACIÓN FISIOLÓGICA DEL CICLO DE SUEÑO VIGILIA.....	19
HIPOTESIS.....	24
MATERIAL Y METODOS.....	25
DIETAS.....	25
ANIMALES.....	26
IMPLANTACIÓN DE ELECTRODOS.....	28
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO.....	28
CUANTIFICACIÓN DEL MUESTREO.....	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS MUESTRAS EXPERIMENTALES.....	30
RESULTADOS.....	34
DISCUSION.....	47
CONCLUSIONES.....	59
REFERENCIAS.....	63

## RESUMEN

El propósito del presente trabajo fué investigar el efecto que produce la desnutrición proteínica crónica instalada pre y postnatalmente en la rata, sobre los diferentes estados de vigilancia: vigilia (VIG), sueño de ondas lentas (SOL) y sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) del ciclo de sueño y vigilia y su ritmicidad circádica. Para el estudio se emplearon animales de 60, 120 y 220 días cuantificándose sus períodos de reposo, de actividad o totales en los ciclos de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad (LO 12:12) de 4 días o en 24 horas de oscuridad continua (OO 0:24) durante 8 días.

Los resultados mostraron que las ratas desnutridas, tienen pocos cambios significativos en la duración de los estados de vigilancia, además que el sueño MOR mostró mayor tendencia a cambiar con la edad, seguido del SOL y la VIG respectivamente durante los ciclos con fotoperíodo y de oscuridad continua. Por otra parte, durante el crecimiento de la rata, se lleva a cabo el desarrollo de patrones diferentes en los estados de vigilancia, los que varían de acuerdo con la edad del animal, así como con los estados de desnutrición.

El análisis de los estados de vigilancia por períodos de 4 horas durante el nictámero, mostró que los animales desnutridos siguen un patrón de distribución significativamente distinto al de los normales. La desnutrición proteínica crónica, no produjo cambios significativos en el valor del período de los ciclos de los estados de vigilancia, lo que está de acuerdo con la idea bien establecida de que los ritmos circadianos suelen variar muy poco ante múltiples cambios ambientales. En general, los valores promedio de la ampli

tud de los estados de vigilancia fueron mayores en los animales desnutridos que en los normales. Asimismo fueron mayores en los días de fotoperíodo que en los días de obscuridad continua. La acrofase de los estados de vigilancia de los animales desnutridos presentó mayores retrasos en los días de obscuridad continua, que en los días de fotoperíodo. Al medir la relación del sueño MOR, entre los estados de actividad -- ( $\alpha$ ) y de reposo ( $\rho$ ), relación ( $\alpha/\rho$ ), durante los días de obscuridad constante y de fotoperíodo, se encontró que siempre es mayor en los animales normales que en los desnutridos. El análisis del patrón circádico de cada estado de vigilancia, reveló que la amplitud de cada uno de ellos durante los momentos de cambio de luz a obscuridad, o viceversa, alcanza su valor máximo ó mínimo en un tiempo menor en los animales desnutridos que en los normales, lo que sugiere que éstos se anticipan a dichos cambios aun cuando tardan más en llegar a su nuevo estado de vigilancia que los desnutridos.

Por último, los resultados obtenidos, apoyan la hipótesis de que la desnutrición proteínica crónica,-- instalada pre y postnatalmente durante los períodos de mayor vulnerabilidad en el desarrollo del sistema nervioso central de la rata, genera, por lo menos desde el punto de vista fenomenológico, efectos a largo plazo en las estructuras que controlan los estados de sueño y vigilia y en las que regulan su ritmicidad circádica.



## INTRODUCCION

Durante los últimos 30 años ha surgido un gran interés por el estudio de los efectos provocados por la desnutrición perinatal, sobre el desarrollo cerebral y sus repercusiones funcionales en la rata. Con este propósito se ha intentado estudiar diversos modelos de desnutrición experimental que simulen las complejas condiciones en que se presenta la desnutrición en el hombre (Sugita, 1918; Dobbing, 1971; Leuba y Rabinowicz, 1979 a,b; Resnick y cols., 1979, 1982). La desnutrición es un fenómeno complejo, ya que en él convergen factores sociales, económicos, culturales y políticos cuya solución dista mucho de ser sencilla. Tanto los países subdesarrollados como los desarrollados, enfrentan en nuestros días el grave problema de la desnutrición. Por otra parte se sabe que en la mujer la desnutrición crónica previa al embarazo, durante la gestación o la lactancia, potencialmente puede conducir diversos grados de retraso mental en el producto.

Durante los últimos años, numerosos estudios han revelado que el sistema nervioso central (SNC), es altamente vulnerable a diversas alteraciones del medio ambiente, sobre todo cuando éstas ocurren durante el período de crecimiento rápido (Dobbing y cols., 1971; Dobbing y Sands 1973). Así se ha generado el concepto de "período crítico", que en hombre parece comprender desde la vida fetal temprana

hasta, aproximadamente, el tercero o cuarto año de vida postnatal. En la actualidad se sabe que la mayoría de las células nerviosas de proyección se forman, en el hombre, durante la etapa fetal, mientras que las neuronas pequeñas y las células gliales lo hacen durante el primer año de vida. Asimismo, el proceso de mielinización se completa alrededor del segundo año de edad (Davison y Dobbing, 1966; Dobbing y Sands, 1973).

Antes de revisar los efectos provocados por la desnutrición sobre el crecimiento neuronal, es pertinente definir algunos conceptos aplicables al crecimiento celular - en general. El crecimiento de cualquier órgano incluyendo el cerebro, se produce por el aumento en el número de células, -- por el incremento en el tamaño de las mismas o por ambos procesos. Este crecimiento ocurre en tres fases: a) la fase de rápida división celular, durante la cual las células hijas tienden a alcanzar el tamaño de sus progenitoras. En términos anatómicos, a esta fase se le conoce como hiperplasia rápida; b) la fase de hiperplasia lenta acompañada de hipertrofia, y c) la fase de hipertrofia, caracterizada por aumento en el tamaño de las células. En el caso particular del sistema nervioso, durante esta última fase se lleva a cabo el proceso de diferenciación neuronal.

Se sabe que el período de hiperplasia cerebral termina antes que el de otros órganos del cuerpo (Dobbing y Sands, 1974). En el cerebro de la rata, la división neuronal cesa simultáneamente con el destete (21 días). Esta situa



ción le permite a la rata infante disminuir su dependencia - de la madre e incrementar las posibilidades de sobrevivir en la naturaleza con un substrato neuronal adecuado. Sin embargo, la maduración cerebral no es homogénea, y el curso temporal de las tres fases de crecimiento varía en las distintas regiones cerebrales. Así por ejemplo, la corteza cerebral continúa su división celular aproximadamente hasta los 21 días postparto, mientras que en el cerebelo este fenómeno ocurre más rápidamente y termina entre los 16 ó 17 días postnatales. En el tallo cerebral la división celular termina antes de los 15 días postparto y en el hipocampo ésta se ha completado aproximadamente a los 6 días postnatales (Fish y Winick, 1969; Winick, 1976a). La migración celular también ocurre durante periodos específicos y la mielinización sigue una secuencia peculiar para cada región del cerebro o sistema neuronal de que se trate. (Jacobson, 1963; Davison y Dobbing, 1966; Wiggins y Fuller, 1979).

En el hombre, la información disponible acerca del desarrollo del sistema nervioso es aún escasa y fragmentada, sin embargo se conoce que la división celular también termina antes que en otros órganos. Estudios recientes indican que la división celular en el cerebro del hombre, se lleva a cabo dentro de un período muy corto antes del nacimiento (Winick y Rosso, 1973). Continúa con más lentitud hasta los cinco o seis meses de edad, y se suspende a partir de este tiempo. Se sabe muy poco en relación con el mismo fe-

nómeno en regiones específicas del cerebro del hombre, aunque los estudios sobre mielinogénesis han revelado que el tiempo de las fases de crecimiento varía según la región de que se trate (Poliakov, 1961; Davison y Dobbing, 1966).

También se sabe que el desarrollo de neurotransmisores específicos varía en las diferentes áreas cerebrales, y que en forma concomitante con los cambios morfológicos y electrofisiológicos, ocurren también cambios funcionales en el sistema nervioso (Morgane y cols., 1978).

Con relación al grado de madurez del SNC al nacimiento, los mamíferos se han dividido en dos grandes grupos: los animales precoces, que nacen con un grado avanzado de maduración como sucede en el cordero, el caballo, la cabra, etc. y las especies altriciales que nacen con una marcada inmadurez. En este segundo grupo quedan incluidos el hombre, la rata, el gato, etc. Estas especies para poder sobrevivir, requieren de un cuidado maternal muy estrecho.

#### Períodos Críticos

#### y Desnutrición.

De los hallazgos experimentales obtenidos mediante el empleo de diversos modelos de desnutrición en varias especies altriciales, se ha establecido que la privación de nutrientes como una variable aislada, produce en el cerebro marcados cambios físicos, químicos y funcionales (Morgane y cols., 1978; Resnick y cols., 1982). Los resultados indican

que las alteraciones son más severas y tienen menor grado -- de reversibilidad cuando la desnutrición se establece durante el período previo al destete o durante el período breve inmediato al nacimiento (Leuba y Rabinowicz, 1979 a, b). La difi-cultad para interpretar el significado de estos cambios, ra-dica en la falta de un patrón de medida adecuado que permita comparar integralmente los transtornos conductuales, los cam---bios neuroquímicos y las alteraciones estructurales en las -- distintas especies.

Uno de los hallazgos más significativos de los últimos 30 años derivado de los estudios de desnutrición, es el reconocer que la severidad del daño cerebral depende del momento en que la desnutrición ocurra. Los resultados obtenidos en el hombre y en otras especies altriciales sugieren que mientras más temprano se instale, más severos y permanentes-- serán sus efectos (Winick, 1976 b). Aunque no se ha definido-- con precisión el tiempo en que la desnutrición ya no interfiere con el crecimiento cerebral, sí parece claro que el cere--bro es más resistente a esta acción después de la infancia -- (Fish y Winick, 1969). Al parecer también los infantes de ma--dres desnutridas poseen más riesgo que los de madres bien ali-mentadas (Clark y cols., 1973; Forbes y cols., 1977a, Resnick y cols., 1982). De lo anterior se deduce que, si se quiere -- prevenir los efectos de la desnutrición, deberá combatirse -- cualquier cuadro de deficiencia nutricional ocurrido durante la etapa perinatal. También se debe enfatizar que los resulta

dos de los estudios llevados a cabo en los animales, sólo con mucha cautela deberán aplicarse en humanos. Así por ejemplo - no hay correlación entre la desnutrición prenatal en la rata y la del hombre; ya que mientras la multiplicación neuronal - en la rata ocurre al final del período fetal, en el humano -- no se presenta durante el segundo trimestre de la gestación. Todo ello sin contar que muchos de los procesos de crecimiento varían de una especie a otra. A pesar de estas limitaciones, los estudios en animales continúan dando las bases para poder comprender los efectos que produce la desnutrición en el cerebro del hombre (Dobbing, 1971; Winick, 1976a, b).

Es bien conocido que el cerebro crece con mayor velocidad durante periodos definidos de la vida fetal - tardía y de la vida postnatal temprana. En estas etapas del desarrollo hay un rápido crecimiento cerebral y muchos parámetros sufren cambios acelerados. El proceso ocurre postnatalmente en la rata, mientras que en el hombre se lleva a -- cabo al final del segundo trimestre de la gestación y se prolonga hasta el segundo año de vida postnatal. Durante el pe--ríodo de crecimiento rápido ocurre el desarrollo de la mayor parte de los elementos celulares, de los organelos, de las -- conexiones sinápticas, de la proliferación de células gliales y de la mielinización. Es evidente que cualquier perturbación durante estos períodos de desarrollo cerebral, afectará los - procesos morfológicos funcionales inherentes al mismo. Dobbing y Sands, (1973, 1974), encontraron que la desnutrición postna-

tal de la rata, causa una reducción en la densidad neuronal sólo en las áreas que muestran neurogénesis postnatal. Es sabido que las ratas privadas postnatalmente de nutrientes, reducen en un 15% el grosor de la corteza cerebral e incrementan en un 33% su densidad neuronal. Estos hallazgos sugieren que si bien el número de neuronas se ve poco afectado por la desnutrición postnatal, el neuropilo en cambio, sufre alteraciones en el empaquetamiento celular y en el crecimiento de los procesos neuronales como axones y dendritas (Cordero y cols., 1976; Jones, 1976).

Otro aspecto importante de la maduración cerebral es la formación de contactos sinápticos entre las neuronas (sinaptogénesis). Es bien sabido que estas uniones incrementan su número durante la maduración temprana del cerebro difiriendo de una región cerebral a otra. Se sabe que en la rata ocurre un incremento de las sinapsis durante las tres primeras semanas postnatales, asociado con un período peculiar de rápido crecimiento alrededor del séptimo al décimo cuarto días. Asimismo, se estima que el número total de sinapsis puede duplicarse cada día a partir del cuarto hasta el décimoprimer día postnatal, con lo cual se inicia la maduración bioquímica y funcional del cerebro. La perturbación en el proceso de la sinaptogénesis provoca serias deficiencias que limitan a corto y a largo plazo la plasticidad cerebral.

Mucho del trabajo que ha llevado al concepto de vulnerabilidad del cerebro, ha sido desarrollado por -



Dobbing y su grupo (Dobbing y Smart, 1974; Dobbing y Sands, 1973, 1974) quienes consideran que es durante este período de crecimiento rápido, cuando el cerebro es más sensible a los diversos factores ambientales. Desde su punto de vista aun las dietas con restricciones moderadas de nutrientes -- que concurren con la fase de crecimiento neuronal rápido -- provocarán deficiencias funcionales a largo plazo. Aunque el concepto de "período vulnerable" se elaboró a partir de estudios realizados en la rata, su aplicación más general a otras especies incluyendo al hombre, deberá tener en cuenta diversos factores. En todos los casos se considerará la severidad, la duración y el momento en que interfieren las alteraciones, ya que todo ello repercute de manera similar en las diferentes especies. Recientemente se ha reconocido un segundo período de crecimiento rápido en el hombre. Este segundo período se presenta antes del período anteriormente descrito e incluye desde la semana 12 hasta la semana 18 de la gestación. Se piensa que corresponde al período de multiplicación neuronal, y parece ocurrir durante el tiempo en el que el feto es relativamente invulnerable a las deficiencias nutricionales (Dobbing y Sands, 1973).

Los conceptos sobre la vulnerabilidad del sistema nervioso a la desnutrición, son relevantes para el presente estudio, ya que la desnutrición provocará un deterioro sobre las estructuras responsables de regular el sueño y sobre las que se encargan de modular la ritmicidad circá



dica. Así uno de los objetivos de este estudio, es determinar las diferencias en los estados de vigilancia del ciclo sueño y vigilia y en la ritmicidad circádica, entre animales bien nutridos y animales desnutridos en distintas edades de su vida.

La desnutrición en el  
ciclo de sueño y vigilia.

En años recientes, los efectos de la desnutrición pre y postnatal en la rata durante algunas etapas de su desarrollo y en el estado adulto, han sido motivo de estudio en diversos laboratorios. Dentro de los parámetros de interés se encuentran los efectos que produce la desnutrición en el ciclo de sueño y vigilia, dado que el sueño y su variación cíclica pueden servir como índices de la integridad funcional. En la actualidad existen muy pocos datos en relación con los efectos que producen la desnutrición en dicho ciclo, particularmente, en cuanto a su ritmicidad circádica, por lo que es importante hacer una revisión de otros estudios en los cuales se relaciona la nutrición con los estados de vigilancia.

Jacobs y McGinty en 1971 reportaron los efectos de una privación total prolongada de alimento en ratas, en los estados de vigilancia, usando un ciclo de 12 h luz y 12 h oscuridad (LO 12:12) y encontraron un incremento en la vigilia (VIG) y una reducción en el sueño de ondas-

lentas (SOL) y en el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), debido a la privación total de alimento durante 6 a 11 días.

Leathwood y cols., (1974) estudiaron los patrones de sueño de ratones blancos desnutridos postnatalmente mediante el incremento del número de miembros en la camada o haciendo que la camada fuera alimentada durante la lactancia por una madre desnutrida "adoptiva". Estos autores usaron un ciclo de LO 12:12 y no encontraron diferencias significativas en el tiempo consumido en el SOL o en el MOR entre ambos grupos.

Benesová y Dyntarová (1975) usaron en ratas, dietas hipoproteínicas, normales o hipocalóricas en la vida postnatal temprana (día 0 al 40) y encontraron en el estado adulto de estos animales que la dieta baja en proteínas, durante la vida temprana, disminuyó el tiempo total de sueño y redujo el SOL y el sueño MOR, a diferencia de la dieta hipocalórica la cual no produjo ningún cambio.

Drucker-Colín y cols., (1976), emplearon una dieta normal con un contenido de 25% de proteína y otra con sólo 8% de proteína en ratas durante la gestación y la etapa postnatal y encontraron que las ratas mantenidas en la dieta baja de proteínas, mostraron una reducción en el sueño MOR, así como una duración irregular en el ciclo de sueño y un aumento en la frecuencia en el despertar. También estudiaron el patrón de sueño de niños crónicamente desnu-

tridos y encontraron un decremento del 53% en el sueño MOR, en comparación con el de niños normales de su edad, acompañado de un aumento en la vigilia y un incremento en los estados I y II del SOL.

Borbély, (1977), estudió ratas durante 8 días sucesivos con un ciclo de LO 12:12 usando 48 horas como control, 80 horas de privación total de alimento, y las 64 horas siguientes a la restitución de comida. El estudio mostró que durante el período de privación de alimento el sueño MOR disminuyó en el período de oscuridad y aumentó en el período de luz. Los episodios del SOL y del sueño MOR, fueron más cortos durante el período de oscuridad en la ausencia de alimento; y los episodios totales de sueño, progresivamente disminuyeron en ambos períodos de luz y oscuridad. Durante el período de la restitución de alimento, los episodios de sueño lento así como los del sueño total, se incrementaron con una tendencia a exceder los niveles control.

Rojas y Posadas, (1977) utilizaron dietas deficientes en nutrientes alternadas con dietas normales, durante dos períodos de 25 días iniciados a partir del destete. Sus registros electrográficos con una duración de 8 a 12 h obtenidos durante el período de 12 h de luz, mostraron que en los animales desnutridos hay un incremento en la latencia del sueño MOR y una disminución en el tiempo total del mismo; así como un incremento en la duración media de la vigilia y un decremento en la duración media del SOL.

Salas y cols., (1983), emplearon una -- privación nutricional y sensorial, mediante la separación - de la mitad de la camada de la rata madre durante 12 h dia-- rias, desde el primero hasta el vigésimo tercer día postna-- tal y registraron el electrocorticograma de esos animales du-- rante el estado adulto (120 a 150 días de edad) durante 4 -- días, por un período de 8 horas en cada día durante la fase- de luz, y durante dos días más y también por períodos de 8 - horas durante la fase de obscuridad. Encontraron en las ratas desnutridas un incremento significativo en la duración media del sueño MOR durante el día y un incremento en la duración- de la vigilia y del SOL durante la noche. El número completo de ciclos de sueño y vigilia durante el día, medido a partir del inicio de un sueño MOR al siguiente sueño MOR, se redujo en las ratas desnutridas, así como su duración promedio mos- tró ser mayor en las ratas desnutridas al ser comparadas con las testigos.

Para evaluar las alteraciones funcionales- producidas por la desnutrición proteínica crónica instalada- prenatalmente y postnatalmente, Morgane y cols., en 1978, es- tudieron el sueño y su variación cíclica. Por datos previos- se sabía que la restricción proteínica materna durante la -- lactancia en la rata, producía una elevada concentración de serotonina y de norepinefrina ( Sobotka y cols., 1974). Asi-- mismo Stern y cols., (1974 y 1975) mostraron que si la res--- tricción proteínica se prolonga después del destete, el con--

---

tenido de dichas aminas biogénicas continúa elevado a través de la vida del animal. Debido a ello utilizaron un programa de LO 12:12 durante 3 días, de los cuales se obtenía un registro del corticograma las últimas 24 horas. Los autores encontraron diferencias en la distribución circádica del sueño MOR mediante el análisis de períodos de 4 horas, entre el grupo testigo y el experimental. También encontraron que durante la fase oscura hay un incremento en el porcentaje del sueño MOR en las ratas desnutridas comparadas con sus testigos (Forbes y cols., 1977b).

La organización fisiológica del ciclo circádico sueño vigilia.

Se ha propuesto que en los mamíferos existe un sistema cuya función es la de mantener un orden entre los distintos procesos fisiológicos, entre los que se incluyen las actividades enzimáticas, la temperatura corporal, algunos aspectos de la circulación, la respiración, la excreción, la secreción hormonal y cierta gama de actividades conductuales. El papel de este sistema tipo marcapaso sería el de regular los ritmos circádicos, es decir los ritmos biológicos endógenos que poseen un período cercano a las 24 horas. Cualquiera que sea la forma como se generen los ritmos circadianos, el sistema marcapaso parece tener a su cargo el acoplamiento entre ellos y la sincronización que guar



dan con fenómenos periódicos que se presentan en el medio-ambiente (Kafka, 1983).

Se sabe que en el reino animal existen especies diurnas, que mantienen su actividad predominante durante el día, y especies nocturnas formadas por sujetos más activos durante los períodos de obscuridad. Un tercer grupo, el de los animales crepusculares, no siguen ninguno de estos dos patrones y por lo general se encuentra activo durante el amanecer o durante el crepúsculo. Esta clasificación no es absoluta ya que algunas especies de vertebrados no presentan ningún patrón consistente de actividad diaria y otras pueden transferir sus hábitos a diurnos, nocturnos y crepusculares. En la mayor parte de los animales existe un ciclo diario característico en el que se alternan el reposo y la actividad. Este ciclo es de particular interés para el que investiga el sueño, dado que éste suele quedar restringido a la fase inactiva del ciclo de reposo y actividad, (Groos, 1984).

La investigación que se ha efectuado sobre el ritmo circádico de reposo y actividad, se base de manera importante, en registros de la actividad motora, ya que son pocas las mediciones del sueño que se han efectuado a largo plazo. La vigilia es un requisito para que se presente la actividad motora, aunque ésta no siempre está presente durante la vigilia. En las ocasiones en las que se usa una "rueda de actividad" para medir la actividad, el -



período de inactividad no corresponde necesariamente al del sueño o del descanso. Un método que proporciona una aproximación cercana del ritmo de sueño y vigilia, consiste en registrar la actividad motora con un transductor colocado debajo de la caja del animal, a largo plazo (Borbély y Neuhaus, 1978).

La frecuencia espontánea de oscilación, la relación entre el tiempo que dura la actividad ( $\alpha$ ) con respecto al tiempo que dura el reposo ( $\rho$ ), (relación  $\alpha/\rho$ ) y el nivel de excitación de una estructura viviente se encuentran correlacionados de tal manera que el cambio de uno de ellos se relaciona con un cambio de los otros dos; los cambios a su vez, dependen de la cantidad de luz que recibe el sistema de tal manera que los organismos diurnos aumentan la frecuencia, la relación  $\alpha/\rho$  y el nivel de la excitación al recibir más luz, en tanto que los nocturnos reducen estos tres parámetros ante la misma situación ambiental. El establecimiento de estos hechos y su generalización son conocidos como la "regla circádica de Aschoff" (Aschoff, 1965).

#### El ciclo de sueño y vigilia y su sincronización.

La alternancia diaria de los episodios de sueño y de vigilia no provienen en primera instancia, de fluctuaciones ambientales de 24 horas. Más específicamente,

para mantener su ritmicidad, el ciclo de sueño y vigilia no requiere de las fluctuaciones del día y de la noche o de cambios ambientales periódicos de iluminación, de temperatura, de humedad o de cualquier otra variable. Esta independencia se ha demostrado en animales (Borbély y Neuhaus, 1978) y en humanos que han sido cuidadosamente aislados de cualquier señal ambiental o estímulo periódico externo ("Zeitgeber" o sincronizador), real o potencial, que pudiera dar información acerca de la hora del día. Esto significa que en condiciones ambientales constantes persiste el ciclo sueño y vigilia. Más aún, en ausencia de señales periódicas externas este ciclo muestra una "frecuencia natural de oscilación" (Aschoff, 1981), la que se calcula midiendo el promedio de la duración de los ciclos registrados. En estas condiciones el valor del período circádico es cercano pero no igual a 24 horas, difiriendo de la duración del ciclo de día y noche por un valor que en algunas especies no excede a más o menos de 1 hora.

La frecuencia natural de oscilación no es el reflejo de ninguna periodicidad ambiental por lo que el ritmo que la presenta, se considera de naturaleza endógena, es decir generado dentro del organismo. La endogenicidad de los ritmos circádicos ha sido aceptada por muchas otras razones entre las que cabe destacar que son heredables, lo que significa que el período circádico está determinado y puede ser manipulado genéticamente.

En condiciones naturales, es decir aquéllas en las que existe una variación ambiental diaria del ciclo de luz y oscuridad, el ritmo de sueño y vigilia no manifiesta su frecuencia natural de oscilación ya que su curso temporal está en sincronía con el día solar. Su período promedio es de 24 horas, que muestra sólo pequeñas variaciones de un día a otro y a largo plazo suele ser muy estable. Además, mantiene una relación de fase característica con el ciclo de 24 horas, lo que significa que si el animal es diurno, su tiempo de despertar coincide, en forma más o menos aproximada, pero sistemática con el momento del amanecer; en tanto que si es de hábitos nocturnos, se despertará alrededor del crepúsculo. De estos hechos se infiere que uno de los sincronizadores más potentes del ciclo de sueño y vigilia es la alternancia del día y de la noche. Bajo condiciones de laboratorio se puede comprobar con facilidad que los ciclos de luz y oscuridad son suficientes para sincronizar el ritmo de actividad de sueño y vigilia (Rusak, y Zucker, 1979; Aschoff, 1981; Underwood y Groos, 1982). La identificación de señales fóticas como sincronizadores efectivos ha tenido consecuencias importantes para el estudio de los ritmos circádicos; se han utilizado como herramienta en el análisis experimental de la sincronización y han ayudado a localizar las estructuras involucradas en la regulación y la sincronización de los ritmos circádicos.

La capacidad de los sistemas circádicos para entrar en fase con señales periódicas externas, parti-

cularmente las luminosas, significa muy probablemente que poseen estructuras fotorreceptoras capaces de enviar señales a "centros" que de alguna manera organizarían la capacidad de mostrar comportamiento periódico de las distintas estructuras de un organismo. Sin embargo, no se conoce, ni la ubicación de los fotorreceptores (que no tendrían que ser necesariamente visuales), ni la de los centros organizadores de las funciones periódicas. Así, se maneja el concepto de "marcapaso circádico" para designar a estas hipotéticas estructuras que algunos autores han pretendido encontrar en el hipotálamo (Ritcher, 1965), ya que al extirpar esta estructura se han observado modificaciones en algunos ritmos circadianos, lo que no sucede si se lesiona o extirpa otro centro nervioso.

Un hecho importante en el estudio de la organización de los ritmos circadianos, fue reconocer la existencia de una pequeña proyección retiniana hasta el núcleo supraquiasmático (NSQ) (Rusak y Zucker, 1979; Moore, 1972). Esta proyección parece estar relacionada, en forma importante, con la capacidad de los mamíferos para manifestar conducta circádica ya que permitiría que el centro o los centros involucrados en ella recibieran la información visual necesaria. Sin embargo si de esta organización anatómico-funcional, en la que participaría el hipotálamo de una manera importante, se puede proponer la ubicación de un "reloj" encargado de generar el sentido de tiempo del animal, es al-



go en lo que hasta ahora no hay un acuerdo unánime, ya que lo que para algunos autores es la clara manifestación de una organización central de los ritmos circadianos, para otros es sólo la manifestación de un acoplamiento entre grupos de osciladores cuya ubicación estaría por determinarse.

Organización fisiológica del ciclo de sueño y vigilia.

La presencia de distintos estados dentro del ciclo de sueño y vigilia, requiere de una serie de estructuras que pueden ser las directamente responsables de la ocurrencia de tales estados. Entre ellas destacan el tallo cerebral y algunas estructuras intermedias, de las cuales se sabe que participan en la coordinación del sueño lento y del sueño de movimientos oculares rápidos, así como en la modulación del tono muscular y de los movimientos oculares. También se sabe que el sueño y sus sutratos son regulados con respecto a un nivel interno de referencia, ya que la privación de sueño lleva a un posterior incremento compensador y el exceso a una propensión a la disminución (Borbély y cols., 1983). No se conocen, sin embargo, ni las estructuras ni los mecanismos involucrados en esta regulación aun cuando se ha propuesto que un aspecto importante de los mecanismos homeostáticos del sueño está relacionado con la ritmicidad circádica, que se puede encontrar en esta función. Se puede afirmar que la alternancia diaria entre los dos aspectos principales del ciclo de sueño--

y vigilia, se presenta en un individuo independientemente de las señales periódicas externas.

Entre las especies más estudiadas a propósito de la organización funcional del ciclo de sueño y vigilia, están las de los roedores. En efecto mediante registros poligráficos a largo plazo llevados a cabo durante días consecutivos, se ha identificado un ritmo circádico que presenta en condiciones ambientales constantes una "frecuencia de oscilación libre", así como la capacidad para contrarrestar algunas manipulaciones experimentales. Por otra parte, - también en roedores se ha podido registrar una actividad a intervalos regulares que aparecen día tras día, de tal manera que se puede afirmar que existen períodos alternados de actividad y de reposo, que son la manifestación conductual de un ritmo circádico.

Así se planteó la incógnita de hasta -- que punto, el ritmo circádico de actividad y reposo es la manifestación del ritmo de vigilia y sueño, ya que las funciones por medio de las cuales se identifica la fase de actividad sólo se dan durante la vigilia. Para aclarar esta situación algunos autores (Mitler y cols., 1977; Borbély y Neuhaus, 1978) han analizado el efecto de algunos factores externos - como la luz sobre ambos ritmos. De esta manera, se encontró que las acciones distintas de la luz sobre los niveles de vigilancia y de actividad son diferentes aunque interrelaciona-



das. También se ha propuesto que hay una "capacidad de responder a la luz" que varía de manera circádica. Más aún, ante ciertas condiciones de iluminación se observa que los ritmos de sueño, de alimentación y de ingestión de agua oscilan de manera diferente, y que los períodos cortos de luz inhiben estas mismas funciones pero incrementan la aparición de sueño de ondas lentas y de sueño MOR. El incremento por luz del SOL es mayor cuando los animales están en la fase conductual de actividad y el del sueño MOR lo es durante las fases inactivas (Borbély y cols., 1975). En otros experimentos también se ha puesto de manifiesto que los ritmos circádicos de sueño y actividad, muestran diferencias que se han asociado con la cepa de la que proceden los sujetos de experimentación, lo cual pone de manifiesto su origen endógeno. Por último hay datos que confirman que aun cuando los picos de sueño de ondas lentas y de sueño MOR tienden a coincidir y alternarse con los picos coincidentes de las fases de vigilia y de actividad, durante la fase activa del ciclo de actividad se presenta parte del período del SOL y del sueño MOR, y de manera inversa pueden coincidir parte de las fases de reposo y de vigilia (Mitler y cols., 1977).

Kawakami y cols., (1972), estudiaron el efecto de la luz y de la obscuridad constantes sobre el ritmo de sueño de ratas y conejos. Al colocar ratas hembras en obscuridad continua durante 24 días, no encontraron cambios en-

la fase del ritmo circádico del SOL o del MOR y sólo detectaron una pequeña disminución en la amplitud de estos ritmos. A partir del 5o. día en luz continua ( $400 \text{ lm/m}^2$ ), se presentaron cambios en los ritmos del SOL y MOR que consistieron en la aparición de períodos irregulares seguidos, hacia el 8o. y 9o. días, de atrasos de fase así como de alteraciones en el ciclo estral. Hacia el décimoquinto día, ambos ritmos presentaron un incremento de período y un cambio de fase además de un estro persistente. Hagino y Yamaoka (1974), encontraron una desorganización completa de los ritmos del SOL y de los MOR en ratas expuestas a más de tres meses de oscuridad continua.

En otro estudio efectuado en ratas hembras sometidas durante los períodos de gestación y pubertad a un régimen de iluminación LO 14:10, se presentaron picos del SOL y de los MOR durante la fase de luz, lo que equivale a decir que hay un ciclo diurno. Al transferir estas ratas a un programa de luz continua, los ritmos circádicos desaparecieron, lo que apoya la interpretación de que la luz sirve como un sincronizador de los mismos (Hagino y cols., 1979).

Bórbely y Neuhaus, (1978), estudiaron el ciclo de sueño y vigilia y la actividad motora en ratas mantenidas durante 2 ó 3 días en condiciones control de LO 12:--12 y expuestas más tarde a distintos programas de iluminación. Encontraron que la amplitud del ritmo circádico del MOR, por -

lo general fué mayor que la de los ritmos de VIG, de SOL o - de actividad motora. Como las características de cada ritmo dependen en forma distinta de las condiciones de iluminación, los autores concluyeron que tanto el ritmo de sueño y vigilia como el de actividad, tienen un origen endógeno.

## HIPOTESIS.

1) El estado de vigilancia de un organismo se manifiesta por la organización temporal que guardan el ciclo de sueño y vigilia y el ritmo circádico inherente al mismo. De ahí que si el estado de desnutrición proteínica afecta a las estructuras responsables del estado de vigilancia de un organismo, éste mostrará alteraciones en los patrones temporales del ciclo de sueño y vigilia y del ritmo circádico correspondiente, cuando haya sido sometido a cierto grado de desnutrición.

1) Si durante el desarrollo prenatal y postnatal de un organismo hay períodos en los que éste es particularmente susceptible a la desnutrición proteínica, entonces la instalación de ésta generará efectos distintos según el momento del desarrollo en el que se provoque.

Para probar esta hipótesis se estudiaron ratas desnutridas a edades de 60, 120 y 220 días a las cuales se les analizó el ciclo de sueño y vigilia y el ritmo circádico inherente al mismo.

## MATERIAL Y METODOS.

### Dietas.

En este estudio se emplearon dos dietas especiales, que difieren en su contenido porcentual de proteínas, el cual se describe con detalle en la tabla I. Las características sobresalientes de estas dietas son: a) la dieta con un contenido normal en proteína (DNP) y la dieta con un contenido bajo de proteína (DBP), son isocalóricas compensándose la deficiencia en calorías de la DBP con carbohidratos; b) ambas dietas poseen un alto contenido de grasa en relación con la dieta normal empleada comúnmente en los bioterios ( $\pm 15\%$  vs  $-5\%$ ); c) en ambas dietas se usa caseína como fuente de proteína; d) como la caseína posee un bajo contenido de aminoácidos sulfurados, ambas dietas se complementan con l-metionina; y e) ambas dietas tienen un contenido menor de agua que la dieta normal. Las dietas se obtuvieron de la compañía Teklad Mills, Chagrin Falls, WI. U.S.A. en forma de polvo conteniendo un colorante inerte para su diferenciación. Aunque las dietas contienen poca agua, el alto contenido de grasa (aceite de maíz) les da una consistencia húmeda, por lo cual hay que colocarlas en surtidores especiales para evitar su desperdicio en las cajas de animales. (Jalowiec y cols., 1977).



TABLA I

COMPOSICION DE NUTRIENTES EN TRES TIPOS DE DIETAS.

Componete	Dieta* 25% de caseína	Dieta* 8% de caseína	Dieta Comercial.
Proteína	21.8	7.0	26.3
Grasa	15.4	15.1	7.1
Carbohidrato	50.9	67.9	42.9
Sales	4.7	4.7	3.5
Vitaminas	1.0	1.0	1.0
Agua	2.2	0.9	9.6
Componente no nutritivo	4.2	4.2	4.2
K cal/g	4.3	4.3	4.3

\*Estas dietas se complementan con l-metionina (0.4%) por la carencia de aminoácidos sulfurados en la dieta.

Animales.

Las ratas hembras empleadas en el estudio fueron de la variedad Sprague-Dawley, se obtuvieron de los Laboratorios Charles River de Wilmington, MA, U.S.A. y tenían un peso corporal de 175 a 200 g y una edad aproximada de 50 días. El día de su llegada al laboratorio, se les colocaba en grupos de cuatro hembras por jaula, administrándoseles una de las dos dietas mencionadas y agua ad libitum por un período de 5 semanas antes de su apareamiento. Este período es importante ya que permite restablecer el equilibrio metabólico impuesto por la dieta antes de la gestación. En esta etapa se usaron cajas de malla de alambre en su parte superior (27.5 x 46.0 x 30 cm) con piso de lámina en su parte inferior y laterales conteniendo aserrín. Los cuartos de la colonia se mantuvieron con un ciclo de 12 h de luz y 12 h de obscuridad, a una temperatura de  $24^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Las ratas macho se obtuvieron de la misma compañía, tenían un peso corporal de 325 a 350 g y se les mantenía en las mismas condiciones que a las hembras. La cruce se efectuaba colocando un macho con tres hembras alimentadas con una de las dos dietas durante un período de 10 días. Dado que las hembras son sexualmente receptivas únicamente durante pocas horas en la noche del proestro, se supuso que el apareamiento ocurría entre las 01:00 h y las 04:00 h de la madrugada previas a la detección de esperma en la vagina. Al décimo día los machos eran colocados en otras cajas, y en el día 21 ---

del inicio del apareamiento las hembras se colocaban individualmente en cajas de plástico de maternidad (22.5 X 45 X 20 cm). Diariamente alrededor de las 16:00 h, las hembras eran observadas para verificar la presencia de partos durante los siguientes 10 días. Las crías se distribuían al azar en camadas de ocho por cada hembra del mismo grupo de tratamiento dietético. Para la crianza se reunían las crías recién nacidas en un mismo día mezclándose y asignándose al azar un total de 8 crías por madre. Este procedimiento se hacía con el propósito de incrementar la homogeneidad genética y las variaciones individuales en las camadas de la población. El sexo de las crías se determinaba midiendo la distancia entre el ano y la uretra, y rutinariamente se distribuían a cada hembra cuatro machos y cuatro hembras.

Durante el período de la lactancia el aseo de las cajas de maternidad se llevaba a cabo dos veces por semana, con excepción de los cuatro primeros días postparto tiempo durante el cual la camada no era molestada. En los días previos al destete, los neonatos tenían libre acceso a la misma dieta con la que se alimentaba la madre durante la gestación y la lactancia. A los 21 días postnatales la madre era transferida a otra jaula, y más tarde los animales eran sexados y distribuidos en cajas de malla de alambre, colocando cuatro machos o cuatro hembras por caja para evitar la cruce. Aquellas camadas en las que las crías se reducían a 6 en el momento del destete, no se tomaron en cuenta para el estudio.

Para el experimento se empleó un total de 30 animales macho que fueron distribuidos en 6 grupos. Dos grupos se formaron con 5 animales normales alimentados con la dieta de 25% de caseína, y 5 experimentales con la dieta de 8% de la misma. Los registros se iniciaron a los 60 días. Dos grupos de ratas de número similar se registraron a los 120 días y otros dos grupos más a los 220 días de edad.

#### Implantación de electrodos.

Para registrar la actividad eléctrica cerebral se implantaban electrodos bipolares concéntricos por medio de un aparato esterotáxico, permaneciendo la cánula externa en la superficie cortical y el polo interno introducido 1 mm dentro de la corteza occipital (Atlas de Pellegrino y cols., 1979). También se colocaban en los músculos de la nuca electrodos bipolares que se soldaban a un conector amfenol, el cual se fijaba con cemento acrílico al hueso del animal. Los registros se iniciaban cuando menos 10 días después de la implantación. Cada rata se colocaba en una cámara sonoamortiguada y aislada eléctricamente mediante una Jaula de Faraday (38 x 38 x 114 cm) por un período de 12 días, donde permanecía ininterrumpidamente conectada a los aparatos de registro.

#### Procedimiento de registro.

Los cables de los electrodos se unían a un co



conector Airflyte de 9 terminales, algunas de las cuales se conectaban apropiadamente a un polígrafo Grass Modelo 7 de 8-- canales. Durante los 12 días que permanecían en la cámara de registro, a los animales, se les proporcionaban agua y alimento ad libitum, sometiéndoles además a ciclos de luz y oscuridad de 12:12 h (LO 12:12) (luz de las 08:00 a las --- 20:00 h y oscuridad de las 20:00 a las 08:00 h ) durante -- los primeros 4 días seguidos de un ciclo de 24 h de obscuridad continua (OO 0:24) (de las 08:00 a las 08:00 h de los 8-- días siguientes). Los dos primeros días del ciclo LO 12:12,-- sirvieron como un período de adaptación a la cámara de regis-- tro. Durante este último período no se registraba a los ani-- males. Posteriormente se obtenían registros continuos durante las siguientes 72 horas (días control 3 y 4 LO 12:12 y el 5o. día experimental OO 0:24). Se obtenían también registros en-- los días 7,8 11 y 12 del ciclo de oscuridad continua (Fig.1).

Las cámaras de registro se ubicaban en un cuarto sonoamortiguado empleándose cuatro cámaras en total, -- que contenían 2 animales control y 2 experimentales. En todos los casos se hacían registros simultáneos por medio del polí-- grafo. Durante las 12 horas del fotoperíodo los registros se tomaban en papel poligráfico durante el período de oscuridad, se almacenaba la información en una grabadora marca Vetter FM Modelo D de 8 canales, transfiriéndose posteriormente la in-- formación a papel poligráfico.

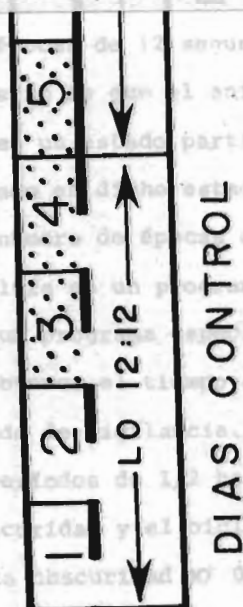


Fig. 1 Diagrama que ilustra el procedimiento de registro de los animales durante los días control y experimentales. A la izquierda se indican los días control (3 y 4) con un ciclo de luz y oscuridad de 12:12 h. Los días experimentales (5, 7, 8, 11 y 12) muestran un ciclo de oscuridad continua (OO 0:24). El diagrama está etiquetado como 'DIAS CONTROL'.



puede variar entre 0 y 100. Se ha dado preferencia a esta amplitud promedio en lugar de la amplitud usual de la acrofase, dado que esta última está más sujeta a variaciones debidas a ritmos polifásicos o a ritmos que presentan amplitud pequeña (Borbély y cols., 1978).

La relación entre los periodos de actividad y de reposo, relación  $\alpha / \rho$  se medía visualmente en el primer ciclo (días 3 y 4 LO 12:12) y en el octavo ciclo (días 11 y 12 OO 0:24) en gráficas del ritmo circádico de los tres estados de vigilancia construidas con datos de 30 min. En estas gráficas se tomaba como punto de referencia el 50% de su amplitud, para identificar el inicio y el final de cada fase, en las tres edades y en ambas condiciones experimentales.

Finalmente, la acrofase se calculaba en una computadora PDP-11, mediante el empleo del programa adecuado que analizaba 96 muestras de 30 min cada una en los días 3 y 4 del ciclo LO 12:12 y en los días 11 y 12, de OO 0:24 de cada animal, en los 6 grupos de animales normales y desnutridos y en los tres estados de vigilancia.

Debido a problemas técnicos algunos experimentos tuvieron que descartarse durante los días 11 y 12 del ciclo de 24 h de obscuridad continua, en un animal normal de 120 días de edad, y durante el día 7 del mismo ciclo en otra rata normal de 220 días. Con estas excepciones en todas las tablas y figuras, se muestran los promedios de 5 animales.

En todos los casos al finalizar los experimentos, se verificó la posición de los electrodos mediante el atlas de Pellegrino y cols., (1979).

## RESULTADOS,

En la figura 3 se presentan los efectos de las dietas sobre el peso corporal de los animales normales y desnutridos desde el nacimiento hasta la edad de 220 días. Aunque no todas las edades corresponden al presente estudio se muestran los pesos corporales de los animales utilizados al momento del implante en las edades de 50, 110 y 210 días postparto. Los animales desnutridos tuvieron siempre menor peso corporal que los testigo.

En la figura 4 se presentan los efectos de las dietas en tres edades representativas (A), aunque dos de ellas (30 y 90) no corresponden al presente estudio. Los animales desnutridos presentan menor tamaño cerebral en las tres edades así como reducción de los bulbos olfatorios. La parte B de la misma figura muestra un corte coronal a la altura de la corteza occipital, en el que se indica con una flecha el área donde se implantaron los electrodos. En C, se muestra el lugar que ocupó un electrodo en la corteza occipital.

En la figura 5, se presentan los efectos de las dietas normal (25%) y baja en proteínas (8%) sobre la duración de los distintos estados de vigilancia (VIG, SOL y MOR) a las edades de 60, 120 y 220 días. La parte superior (A) muestra los cambios medidos en la fase de reposo de los dos días control en los que se mantuvo un ciclo de LO 12:12; la parte inferior B, corresponde a los registros obtenidos durante los cinco días experimentales en los que se mantuvo a los anima-

●—● 25%  
○- - -○ 8%

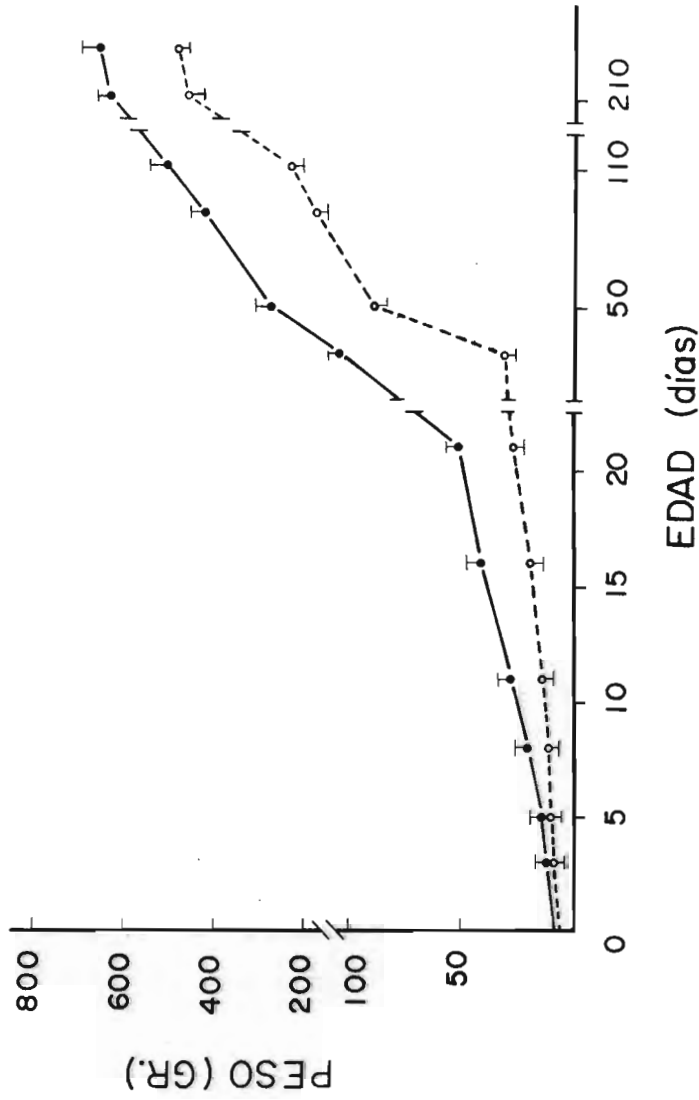
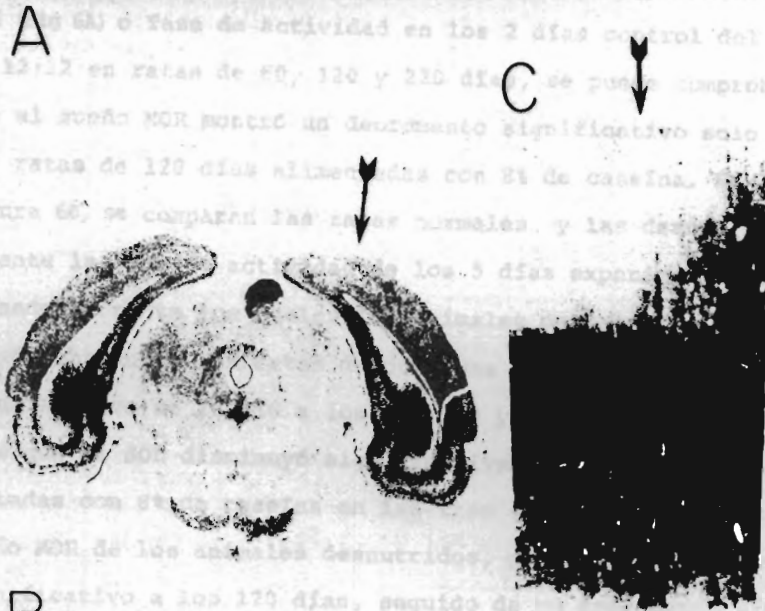
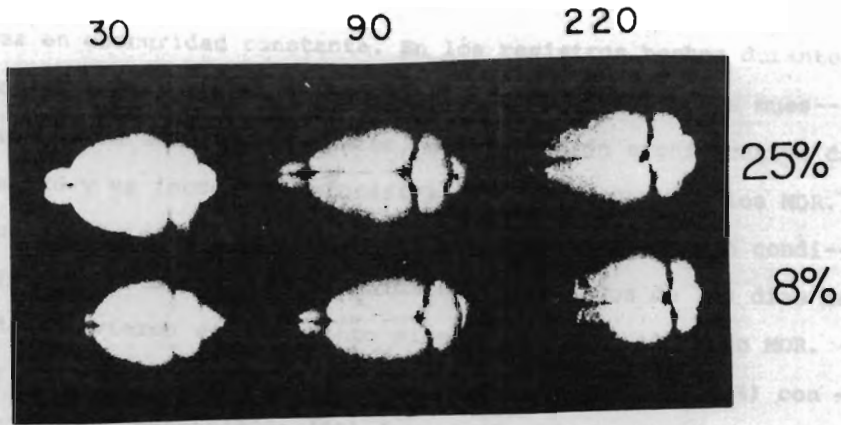


Fig. 3 Gráfica en la que se relaciona el peso de los animales testigo (25%) y desnutridos (8%) con respecto a algunas edades desde el nacimiento hasta los 220 días. Las edades previas a 50 días, se obtuvieron de otro estudio (Resnick y cols., 1982). Se muestran los pesos corporales a los 50, 110 y 210 días cuando se efectuó el implante de los electrodos. Cada punto representa el valor de la media de 5 animales en las tres edades mencionadas ( $\pm$  EE).



**B**

Fig. 4 Cerebros procedentes de animales testigos (25%) y desnutridos (8%) - de tres edades representativas (A) en las que se muestra su configuración general. Obsérvese que en los desnutridos hay reducción del tamaño de los bulbos olfatorios. En B se presenta un corte coronal que muestra en la corteza occipital, el lugar donde se implantaron los electrodos (flecha). En C se muestra la posición que ocupó el electrodo en la corteza occipital de un animal normal de 220 días de edad (flecha).



les en oscuridad constante. En los registros hechos durante los días de fotoperfodo (A), los animales desnutridos muestran a los 220 días postparto, una reducción significativa de la VIG y un incremento significativo del SOL y de los MOR. En los registros obtenidos al tener a los animales en condiciones constantes (B) los animales desnutridos de 220 días de edad, tuvieron un incremento significativo en el sueño MOR. Si se comparan los efectos de la nutrición normal (25%) con los de la desnutrición (8%) durante las 12 horas de oscuridad (Fig 6A) o fase de actividad en los 2 días control del ciclo LO 12:12 en ratas de 60, 120 y 220 días, se puede comprobar que el sueño MOR mostró un decremento significativo solo en las ratas de 120 días alimentadas con 8% de caseína. En la figura 6B, se comparan las ratas normales y las desnutridas durante la fase de actividad de los 5 días experimentales alternados durante los cuales los animales permanecían en oscuridad constante. Las ratas desnutridas tuvieron un incremento significativo de la VIG a los 60, 120 y 220 días de edad, mientras que el SOL disminuyó significativamente en las ratas alimentadas con 8% de caseína en las tres edades mencionadas. El sueño MOR de los animales desnutridos, presentó un decremento significativo a los 120 días, seguido de un incremento similar a los 220 días de edad.

La parte A de la figura 7, compara los efectos de las dietas normal (25%) y baja en proteínas (8%) sobre la duración de los estados de vigilancia (VIG, SOL y MOR) medida du-

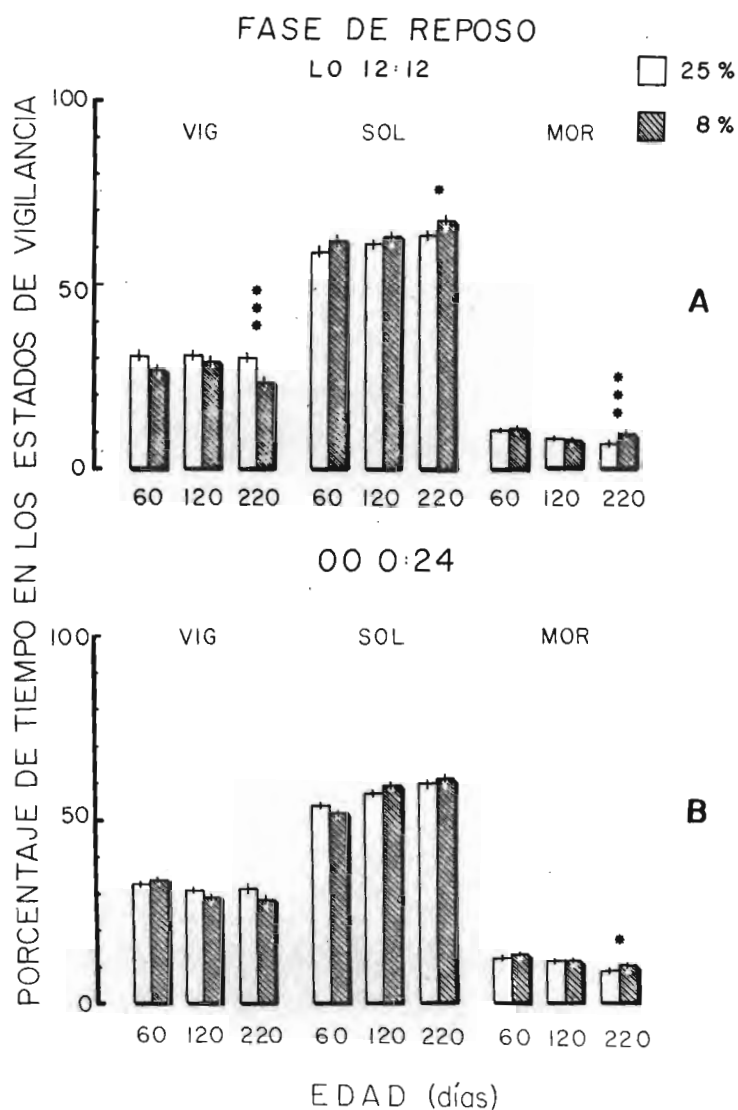


Fig. 5 Efectos de las dietas normal (25%) y baja en proteínas (8%) sobre la duración de los estados de vigilancia (VIG, SOL, y MOR) en animales de 60, 120 y 220 días. Las determinaciones se hicieron durante la fase de reposo - en condiciones de fotoperíodo de LO 12:12 (A) y de oscuridad constante, OO 0:24 (B). Cada barra representa la media (+ EE) de 5 animales en cada día. Nótese los efectos significativos a los 220 días. (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  prueba de  $t$  de 2 colas).

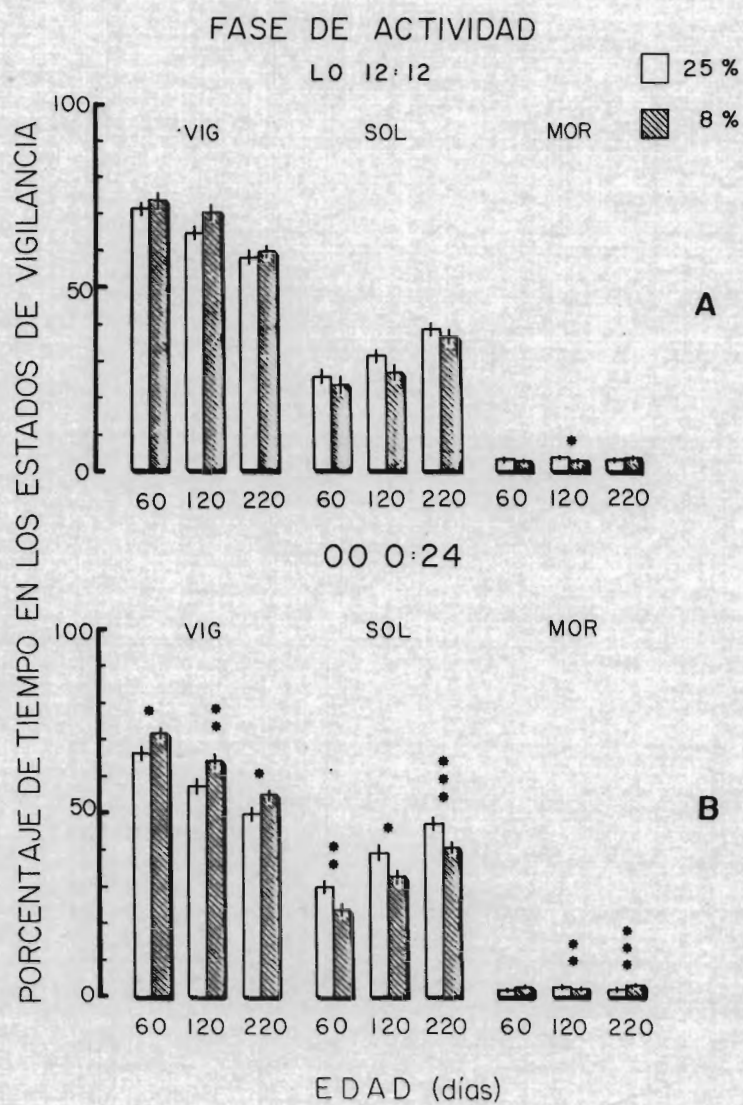


Fig. 6 Efecto de las dietas normal (25%) y baja en protefinas (8%) sobre la duración de los estados de vigilancia (VIG, SOL y MOR) en animales de 60, 120 y 220 días. Las determinaciones se hicieron durante la fase de actividad en condiciones de fotoperíodo LO 12:12 (A) y de oscuridad constante, OO 0:24 (B). Cada barra representa la media (+ EE) de 5 animales en cada día. Nótese el efecto durante la oscuridad continua y la disminución del MOR a los 120 días en ambos ciclos. (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.02$ , \*\*\* $p < 0.01$  prueba de  $t$  de 2 colas).

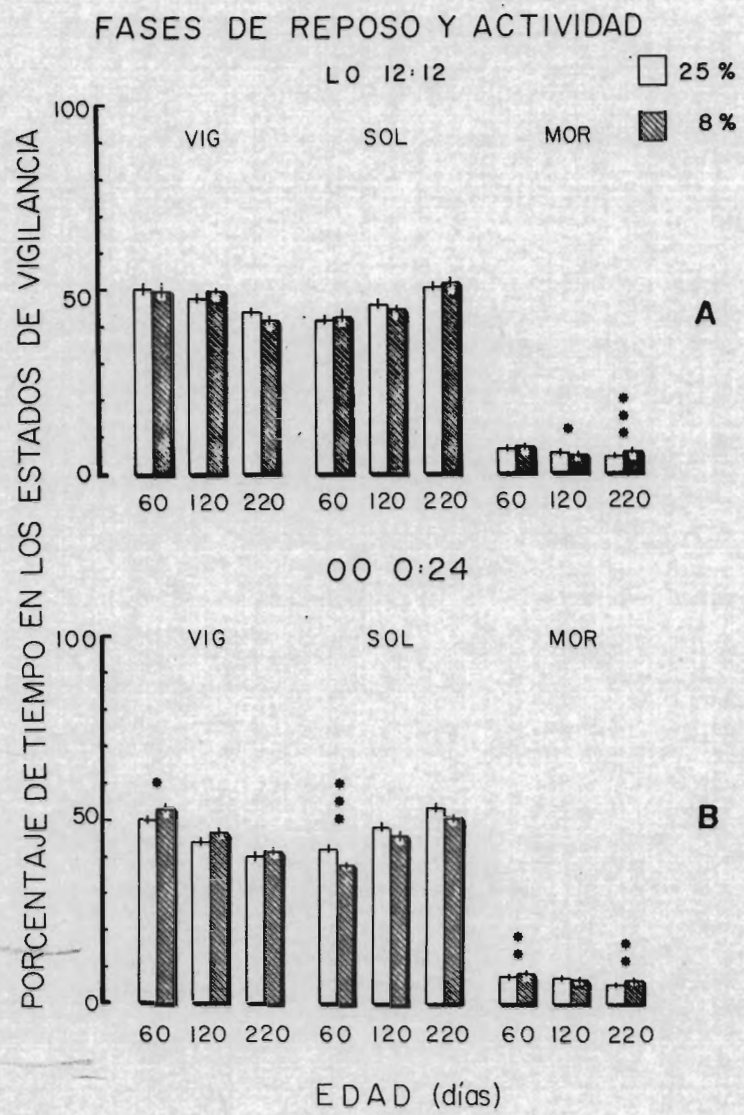


Fig. 7 Efectos de las dietas normal (25%) y baja en proteínas (8%) sobre la duración de los estados de vigilancia (VIG, SOL y MOR) en animales de 60, 120 y 220 días. Las determinaciones se hicieron durante el período total (fases de reposo y de actividad), en condiciones de fotoperíodo LO 12:12 (A) y de oscuridad constante, OO 0:24 (B). Cada barra representa la media ( $\pm$  EE) de 5 animales en cada día. En ambos ciclos véase el efecto en el MOR, y en la oscuridad continua los cambios a los 60 días. (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.02$ , \*\*\*  $p < 0.01$ , prueba de  $t$  de 2 colas).

rante el período total (fases de reposo y actividad) de 24 h LO 12:12, en los 2 días control. A los 120 días, las ratas desnutridas presentaron un decremento significativo en la fase de sueño MOR, seguido de un incremento similar en la misma fase a los 220 días de edad. En la figura 7B, se presentan las duraciones de los estados de vigilancia (VIG, SOL y MOR) de ratas alimentadas con 25% y 8% de proteínas, medidas durante el período total en los 5 días experimentales de 24 horas de obscuridad continua. Los animales desnutridos tuvieron un incremento significativo en la VIG a los 60 días de edad. En los animales desnutridos de 60 días, el SOL disminuyó significativamente, mientras que el sueño MOR aumentó en forma similar. A los 220 días de edad las ratas desnutridas mostraron un incremento en el sueño MOR.

Los efectos de la edad sobre la duración de los estados de vigilancia en los 2 días control y en los 5 días experimentales de animales normales, se presentan en la tabla II y de animales desnutridos en la tabla III. La actividad de VIG en los animales normales muestra una tendencia a disminuir en ambos ciclos (LO 12:12 y OO 0:24), conforme aumenta la edad observándose decrementos significativos durante las fases de 12 h de obscuridad y los períodos completos de 24 h. El SOL mostró incremento en la edad en los animales normales, en los días control previos y durante el período experimental. Durante las 12 h de la fase de reposo de los días experimenta-



TABLA II. EFECTOS DE LA EDAD SOBRE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA DE ANIMALES NORMALES (DIETA DE 25% DE CASEINA). Porcentajes del tiempo de vigilia (VIG), sueño de ondas lentas (SOL) y sueño paradójico (MOR) de animales de 60, 120 y 220 días de edad, durante 2 días del ciclo LO 12:12 y 5 días alternados del ciclo de 24 h de oscuridad. Los datos representan los valores de la media de 5 animales ( $\pm$  EE) y el % de cambio entre las edades.

EDAD	12 h LUZ - 12 h OSCURIDAD (DIAS 3 y 4)						LO 12:12		
	12 h-L 8:00 - 20:00			12 h-O 20:00 - 8:00			8:00 - 8:00		
	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR
60 días	30.3 $\pm$ 1.4	58.9 $\pm$ 1.4	10.8 $\pm$ 0.2	71.2 $\pm$ 2.2	25.6 $\pm$ 2.0	3.2 $\pm$ 0.3	50.7 $\pm$ 1.0	42.2 $\pm$ 0.9	7.0 $\pm$ 0.2
120 días	30.8 $\pm$ 1.2	60.8 $\pm$ 1.1	8.3 $\pm$ 0.5	64.8 $\pm$ 1.8	31.4 $\pm$ 1.5	3.7 $\pm$ 0.4	47.8 $\pm$ 1.1	46.1 $\pm$ 1.1	5.9 $\pm$ 0.2
% de cambio 60 vs 120	+2	+3	-23****	-9*	+23*	+16	-6	+9**	-16***
220 días	30.1 $\pm$ 1.1	62.9 $\pm$ 1.2	6.8 $\pm$ 0.5	58.2 $\pm$ 1.8	38.7 $\pm$ 1.6	3.0 $\pm$ 0.2	44.2 $\pm$ 1.1	50.8 $\pm$ 1.0	4.9 $\pm$ 0.3
% de cambio 120 vs 220	-2	+3	-18	-10*	+23***	-19	-8*	+10***	-17

EDAD	24 H OSCURIDAD (DIAS 5, 7, 8, 11 y 12)						24 h-O 8:00 - 8:00		
	12 h-O 8:00 - 20:00			12 h-O 20:00-8:00			8:00 - 8:00		
	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR
60 días	33.2 $\pm$ 0.9	54.2 $\pm$ 0.7	12.5 $\pm$ 0.4	67.0 $\pm$ 1.9	30.7 $\pm$ 1.9	2.3 $\pm$ 0.2	50.1 $\pm$ 1.0	42.5 $\pm$ 1.0	7.4 $\pm$ 0.3
120 días	31.1 $\pm$ 0.6	57.2 $\pm$ 0.8	11.6 $\pm$ 0.4	57.4 $\pm$ 1.9	39.6 $\pm$ 2.0	2.9 $\pm$ 0.1	44.2 $\pm$ 1.1	48.4 $\pm$ 1.4	7.3 $\pm$ 0.2
% de cambio 60 vs 120	-6	+6**	-7	-14***	+29***	+26*	-12****	+14****	-1
220 días	31.4 $\pm$ 1.4	59.6 $\pm$ 1.2	8.8 $\pm$ 0.6	50.0 $\pm$ 1.7	47.6 $\pm$ 1.7	2.3 $\pm$ 0.3	40.4 $\pm$ 0.9	53.8 $\pm$ 1.1	5.6 $\pm$ 0.4
% de cambio 120 vs 220	+1	+4	-24***	-13***	+20***	-21	-9**	+11***	-23***

\* p < 0.05  
 \*\* p < 0.02 Prueba de t  
 \*\*\* p < 0.01 2 colas  
 \*\*\*\* p < 0.001 no correlacionada.

les, los animales testigo de 60 y 120 días de edad incrementaron significativamente el SOL. Asimismo, mostraron en las 12 horas de la fase de actividad y en los períodos totales de 24 horas de ambos ciclos LO 12:12 y OO 0:24, incrementos significativos en todas las comparaciones y edades estudiadas (Tabla II). El MOR mostró una tendencia a disminuir con la edad en los animales normales durante los días previos y el período experimental, excepto entre los 60 y 120 días en ambos ciclos LO 12:12 y OO 0:24, durante la fase de actividad, en los que hubo incrementos significativos. Durante la fase de 12h de reposo y los períodos totales de 24 h en ambos ciclos, la mayor parte de las comparaciones hechas en el MOR en relación con la edad fué significativa (Tabla II).

La VIG de los animales desnutridos, -- (Tabla III), siguió el mismo patrón de las ratas testigo, -- disminuyendo con la edad en ambos ciclos (LO 12:12 y OO 0:-- 24). Durante el ciclo de LO 12:12, la VIG disminuyó significativamente entre los 120 y los 220 días de edad, tanto en la fase de actividad como en la de reposo y en el período total de 24 h. Sin embargo durante los días experimentales del ciclo OO 0:24 h, todas las comparaciones relativas a la edad fueron significativas en ambas fases de reposo y actividad, y en el período total de 24 h con excepción de la reducción que se observó durante la fase de reposo entre los 120 y 220 días (Tabla III). En las ratas desnutridas y en las testigo, el SOL aumentó con la edad. Durante los 2 días control, este incremento

fué significativo cuando se comparó la edad de 120 con la de 220 días tanto durante la fase de reposo como en la de actividad, y durante las 24 h del ciclo LO 12:12. Durante los días del experimento, todas las comparaciones hechas entre las distintas edades, durante las dos fases y el ciclo de 24 h, fueron significativas, con excepción del incremento que se observó durante la fase de reposo entre los 120 y los 220 días (Tabla III). El sueño MOR siguió un patrón diferente en los animales desnutridos cuando se comparó con el de los normales. Durante los días control tanto en el reposo como en la actividad y durante el ciclo de 24 horas LO 12:12, el sueño MOR disminuyó de los 60 a los 120 días y mostró diferencias significativas entre la fase de 12 h de luz y la de 24 h del ciclo de LO 12:12. Estas diferencias fueron seguidas de un incremento entre los 120 y los 220 días el cual se presentó durante la fase de actividad y el período completo de 24 h LO 12:12. En los días experimentales el sueño MOR de las ratas desnutridas mostró un patrón similar al de las t<sub>estigo</sub> y disminuyó con la edad. Las duraciones de los MOR durante las fases de reposo y de actividad del ciclo de 24 h, fueron significativamente distintas entre los 60 y 120 días. Sin embargo entre los 120 y los 220 días hubo un decremento significativo en la fase de reposo y un incremento significativo en la fase de actividad (Tabla III).

La figura 8 A muestra la duración de los estados de vigilancia de ratas de 60 días de edad con dieta normal

TABLA III. EFECTOS DE LA EDAD SOBRE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA DE ANIMALES DES-  
 NUTRIDOS (DIETA 8% DE CASEINA). Porcentajes del tiempo de VIG, SOL y MOR de a-  
 nimales de 60, 120 y 220 días de edad, durante 2 días del ciclo LO 12:12 y 5-  
 días alternados del ciclo de 24 h de obscuridad. Los datos representan los va-  
 lores de la media de 5 animales ( $\pm$  EE) y el % de cambios entre las edades.

12 h LUZ - 12 h OSCURIDAD (DIAS 3 y 4)									
EDAD	12 h-L 8:00 - 20:00			12 h-O 20:00 - 8:00			LO 12:12 8:00 - 8:00		
	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR
60 días	26.8 $\pm$ 1.5	61.9 $\pm$ 1.5	11.3 $\pm$ 0.6	73.7 $\pm$ 2.9	23.5 $\pm$ 2.5	2.8 $\pm$ 0.6	50.2 $\pm$ 1.4	42.7 $\pm$ 1.5	7.1 $\pm$ 0.2
120 días	29.2 $\pm$ 1.4	62.7 $\pm$ 1.2	8.0 $\pm$ 0.4	70.5 $\pm$ 2.1	26.8 $\pm$ 2.0	2.6 $\pm$ 0.1	49.9 $\pm$ 0.8	44.7 $\pm$ 0.8	5.3 $\pm$ 0.1
% de cambio 60 vs 120	+9	+1	-29****	-4	+14	-7	-1	+5	-25****
220 días	23.5 $\pm$ 1.3	67.2 $\pm$ 1.4	9.2 $\pm$ 0.4	59.9 $\pm$ 1.5	36.6 $\pm$ 1.5	3.3 $\pm$ 2.0	41.7 $\pm$ 1.3	51.9 $\pm$ 1.1	6.2 $\pm$ 0.2
% de cambio 120 vs 220	-20***	+7*	+15	-15****	+37****	+25*	-16****	+16****	+17****

24 h OSCURIDAD (DIAS 5, 7, 8, 11 y 12)									
EDAD	12 h-O 8:00 - 20:00			12h-O 20:00 - 8:00			24 h-O 8:00 - 8:00		
	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR
60 días	34.3 $\pm$ 0.9	51.1 $\pm$ 0.8	13.6 $\pm$ 0.4	72.4 $\pm$ 1.9	24.3 $\pm$ 1.6	3.3 $\pm$ 0.4	53.3 $\pm$ 0.9	38.2 $\pm$ 0.9	8.4 $\pm$ 0.2
120 días	28.9 $\pm$ 0.8	59.3 $\pm$ 0.8	11.6 $\pm$ 0.2	64.4 $\pm$ 1.8	33.1 $\pm$ 1.8	2.3 $\pm$ 0.1	46.7 $\pm$ 0.9	46.2 $\pm$ 1.0	7.0 $\pm$ 0.1
% de cambio 60 vs 120	-16****	+14****	-15****	-11***	+36****	-30*	-12****	+21****	-17****
220 días	28.3 $\pm$ 0.9	61.1 $\pm$ 0.9	10.4 $\pm$ 0.3	55.4 $\pm$ 1.3	41.1 $\pm$ 1.3	3.4 $\pm$ 0.2	41.8 $\pm$ 0.8	51.1 $\pm$ 0.8	6.9 $\pm$ 0.2
% de cambio 120 vs 220.	-2	+3	-10***	-14****	-24***	+48***	-10****	+11****	-1

*	p < 0.05	
**	p < 0.2	prueba de t
***	p < 0.01	2 colas
****	p < 0.001	no correlacionada.

(25%) y baja en proteínas (8%) durante el ciclo de 24 horas-LO 12:12 medida durante periodos de 4 h en los dos días control; y la figura 8 B se construyó con los datos de los animales colocados en las mismas condiciones que en A pero obtenidos durante 5 días experimentales de oscuridad constante. Los animales desnutridos tuvieron un decremento significativo de la VIG durante los 2 días del ciclo LO 12:12, medida de las 12 a las 16 horas y un incremento significativo del SOL y el MOR en el mismo periodo de 4 h. Durante los 5 días experimentales alternados de oscuridad continua, estos mismos animales mostraron un incremento significativo de la VIG durante los periodos de 8 a 12 horas y de 24 a 4 horas, mientras que el SOL en esas ratas disminuyó de manera significativa en el primer periodo (8 a 12 horas) y en los últimos periodos de 4 horas (20 a 8 horas). Por último el sueño MOR mostró únicamente un incremento significativo de las 20 a las 24 horas.

Las mismas relaciones que se detallan en el párrafo anterior solo que en animales de 120 y 220 días se presentan en las figuras 9 y 10, respectivamente. De nuevo, la parte superior (9 A y 10 A) muestra los resultados obtenidos durante los 2 días control en periodos de 4 horas y la inferior (9B y 10B) corresponde a la distribución de los estados de vigilancia medida durante las 24 horas de oscuridad continua de los 5 días experimentales. Los animales desnutridos de 120 días mostraron, durante los 2 días control en el último periodo de 4 horas (4 a 8 horas), un incremento signifi--



cativo de la VIG. Asimismo el SOL y el MOR tuvieron decrementos significativos en el mismo período (Fig. 9 A). Durante los 5 días experimentales, la actividad de la VIG mostró un decremento significativo en el período de las 16 a las 20 -- horas, seguido de un incremento significativo durante los dos últimos períodos de 4 horas (de las 24 a las 8 horas). El SOL mostró un incremento significativo en el lapso de las 16 a las 20 horas, seguido de un decremento significativo durante los -- últimos dos períodos de 4 h (24 a 8 horas). El sueño MOR se -- redujo de manera evidente durante los dos últimos períodos -- (24 a 8 horas), (Fig. 9 B).

Por lo que se refiere a los animales desnutridos de 220 días de edad (Fig. 10 A y B), se encontró que durante los dos días control la VIG mostró un decremento sifnificativo en los períodos de las 8 a las 12 horas y de las 16 a las 20 horas seguido de un incremento similar en el período de -- las 4 a las 8 horas. El SOL mostró solo un incremento significativo en el período de las 8 a las 12 horas. El sueno MOR -- aumentó significativamente durante los primeros cuatro perfo--dos (de las 8 a las 24 horas), y después tuvo un decremento -- significativo de las 4 a las 8 horas. Sin embargo durante los 5 días de obscuridad continua, la VIG de estos animales mos--tró una disminución primero (de las 16 a las 20 horas) seguida de un aumento (de las 4 a las 8 horas). El SOL decreció sig--nificativamente en el período de las 20 a las 24 horas y en -- el de las 4 a las 8 horas. Finalmente el sueño MOR aumentó sig

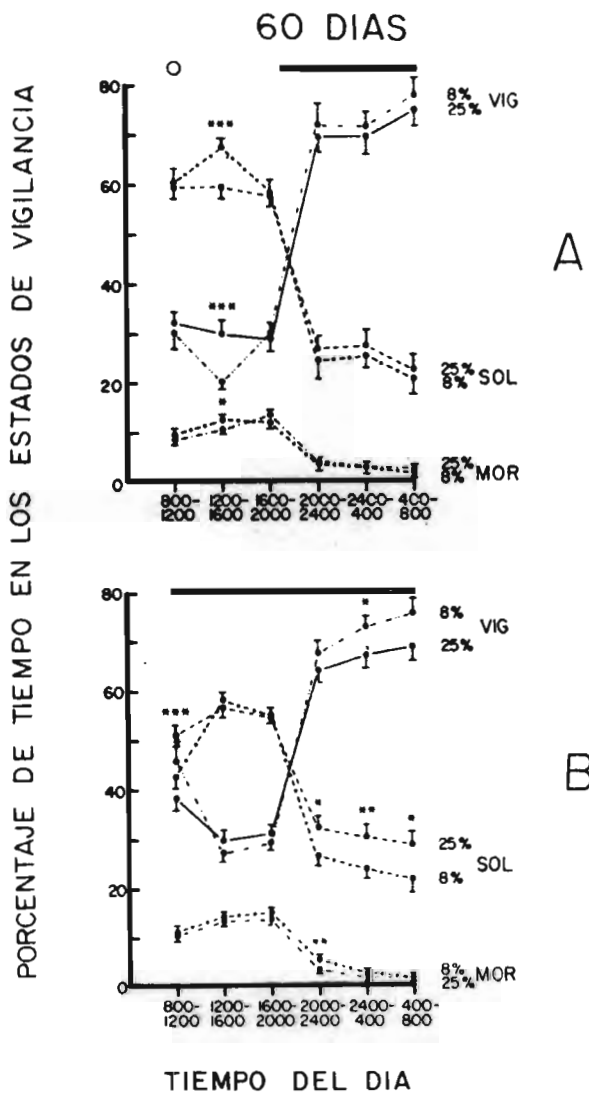


Fig. 8 Duración de los estados de vigilancia de ratas de 60 días de edad que fueron sometidas a dieta normal (25%) o baja en proteínas (8%). La parte A - corresponde a los valores obtenidos durante el ciclo de 24 horas LO 12:12 medidos durante períodos de 4 horas en los dos días control. La parte B muestra -- los resultados obtenidos durante los 5 días experimentales de oscuridad constante. Cada punto representa la media de 5 animales en cada día ( $\pm$  EE). Nótese en la gráfica superior los cambios de 12 a 16 horas y el efecto de la oscuridad continua en la gráfica inferior. (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.02$ , \*\*\* $p < 0.01$  prueba de  $t$  de 2 colas).

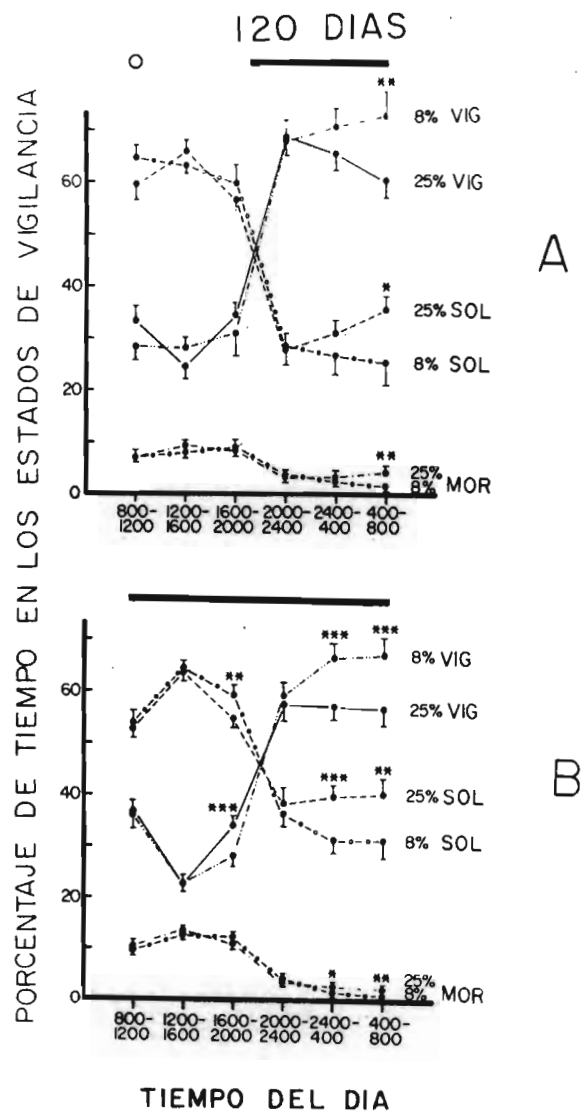


Fig. 9 Duración de los estados de vigilancia de ratas de 120 días de edad que fueron sometidas a dieta normal (25%) o baja en proteínas (8%). La parte A -- corresponde a los valores obtenidos durante el ciclo de 24 horas LO 12:12 medidos durante períodos de 4 horas en los dos días control. La parte B muestra los resultados obtenidos durante los 5 días experimentales de obscuridad constante. Cada punto representa la media de 5 animales en cada día ( $\pm$  EE). En la gráfica superior los cambios significativos, se observan de las 4 a las 8 horas mientras que en la inferior se distribuyen de las 16 a las 8 horas. (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.02$ , \*\*\* $p < 0.01$  prueba de  $t$  de 2 colas).

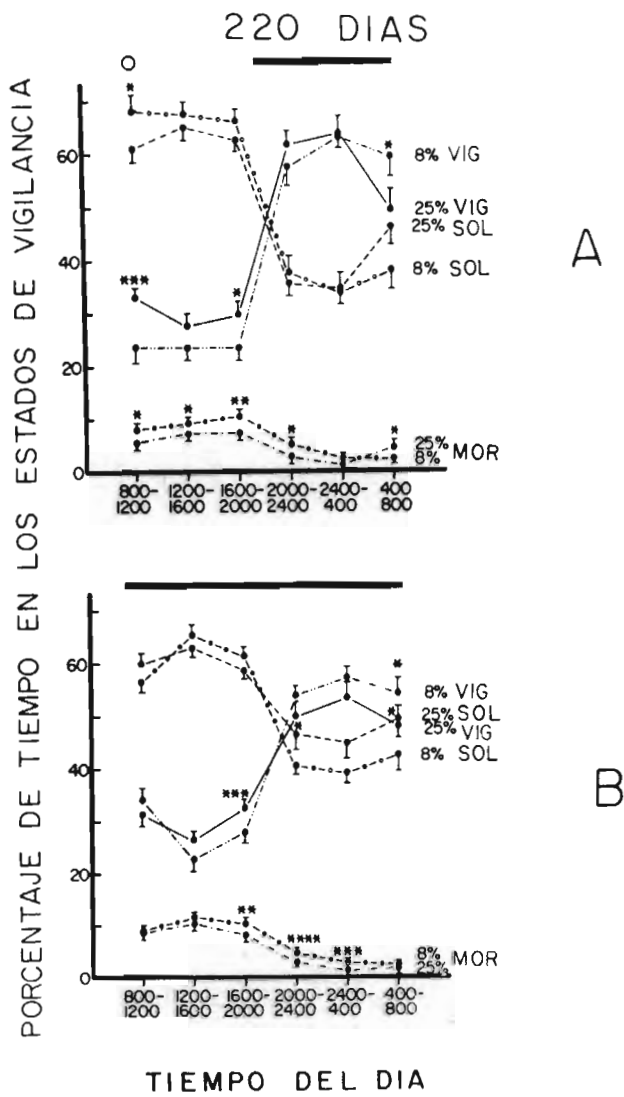


Fig. 10 Duración de los estados de vigilancia de ratas de 220 días de edad que fueron sometidas a dieta normal (25%) o baja en proteínas (8%). La parte A corresponde a los valores obtenidos durante el ciclo de 24 horas LO 12:12 medidos durante períodos de 4 horas en los dos días control. La parte B muestra los resultados obtenidos durante los 5 días experimentales de obscuridad constante. Cada punto representa la media de 5 animales en cada día ( $\pm$  EE). Obsérvese en la gráfica superior el efecto durante los cambios de luz y en la gráfica inferior la distribución de los efectos significativos de las 16 a las 8 horas. -- (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.02$ , \*\*\* $p < 0.01$ , \*\*\*\* $p < 0.001$  prueba de  $t$  de 2 colas).

nificativamente en los tres períodos de 4 horas comprendidos entre las 16 y las 4 horas.

Las tablas IV y V resumen los cambios en los estados de vigilancia durante 4 horas de los 2 días control del ciclo LO 12:12, y los 5 días experimentales de 24 horas de - obscuridad, asociados con la edad de los animales normales y desnutridos respectivamente.

Durante los días control del ciclo LO 12:12, la VIG de los animales normales tuvo un decremento con la edad, en particular durante los últimos períodos de cada fase (16 a 20 y 4 a 8 horas). El SOL se incrementó con la edad y en - la mayoría de los casos reveló diferencias significativas -- también durante los últimos períodos de 4 h de cada fase de luz y obscuridad. El sueño MOR disminuyó con la edad, mos -- trando diferencias significativas en los últimos 2 períodos - de 4 h de la fase de luz (12 a 20 horas).

Durante los 5 días experimentales de 24 h de obscuridad continua, la VIG de los animales testigo siguió el - curso de los días control, mostrando un decremento significativo con la edad. El SOL presentó un incremento significati-- vo asociado con la edad. El sueño MOR no mostró ningún claro decremento relacionado con la edad, más aún; se observó un -- incremento de los 60 a los 120 días y un decremento de los - 120 a los 220 días. De las 5 comparaciones significativas he-- chas en algunos de los períodos de 4 h, sólo una mostró un - incremento (60 Vs 120 días de las 24 a las 4 horas), las de-- más tendieron a disminuir (Tabla IV).



TABLA IV. EFECTOS DE LA EDAD SOBRE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA DE ANIMALES NORMALES (DIETA DE 25% DE CASEINA). Porcentajes del tiempo de VIG, SOL y MOR en períodos de 4 h de animales de 60, 120 y 220 días de edad, durante 2 días del ciclo LO 12:12 y 5 días alternados del ciclo de 24 h de obscuridad. Los datos representan los valores de la media de 5 animales ( $\pm$  EE) y el % de cambio entre las edades.

12 h LUZ - 12 h OSCURIDAD (DIAS 3 y 4)									
FASE DE LUZ (8:00 - 20:00)									
EDAD	8:00 am - 12:00 pm			12:00 pm - 16:00 pm			16:00 pm - 20:00 pm		
	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR
60 días	32.1 $\pm$ 1.8	59.4 $\pm$ 1.7	8.5 $\pm$ 0.6	29.9 $\pm$ 2.3	59.5 $\pm$ 1.8	10.6 $\pm$ 0.5	28.0 $\pm$ 1.8	57.7 $\pm$ 1.5	13.4 $\pm$ 0.5
120 días	33.3 $\pm$ 2.3	59.6 $\pm$ 2.1	7.0 $\pm$ 0.9	24.5 $\pm$ 1.8	66.1 $\pm$ 1.6	9.3 $\pm$ 0.5	34.5 $\pm$ 1.7	56.8 $\pm$ 1.4	8.5 $\pm$ 0.5
% de cambio 60 vs 120	+4	+0.3	-17	-18	+11**	-12	+19*	-2	-37****
220 días	33.1 $\pm$ 1.3	61.1 $\pm$ 1.7	5.7 $\pm$ 0.7	27.5 $\pm$ 1.6	65.0 $\pm$ 1.7	7.4 $\pm$ 0.6	29.8 $\pm$ 1.8	62.7 $\pm$ 1.5	7.4 $\pm$ 0.7
% de cambio 120 vs 220	-0.6	+3	-19	+12	-2	-20*	-14	+10**	-13

12 h LUZ - 12 h OSCURIDAD (DIAS 3 y 4)									
FASE DE OSCURIDAD (20:00 - 8:00)									
EDAD	20:00 pm - 24:00 am			24:00 am - 4:00 am			4:00 am - 8:00 am		
	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR
60 días	69.3 $\pm$ 2.4	26.8 $\pm$ 2.0	3.9 $\pm$ 0.6	69.5 $\pm$ 3.1	27.4 $\pm$ 2.6	3.1 $\pm$ 0.5	74.8 $\pm$ 2.7	22.6 $\pm$ 2.5	2.7 $\pm$ 0.4
120 días	68.5 $\pm$ 2.7	27.9 $\pm$ 2.3	3.4 $\pm$ 0.4	65.6 $\pm$ 2.5	31.0 $\pm$ 2.0	3.3 $\pm$ 0.8	60.3 $\pm$ 2.7	35.4 $\pm$ 2.1	4.2 $\pm$ 0.7
% de cambio 60 vs 120	-1	+4	-13	-6	+13	+6	-19**	+57****	+56
220 días	61.5 $\pm$ 2.1	35.5 $\pm$ 1.8	2.9 $\pm$ 0.6	63.7 $\pm$ 2.6	34.7 $\pm$ 2.3	1.5 $\pm$ 0.5	49.3 $\pm$ 3.2	46.0 $\pm$ 2.7	4.5 $\pm$ 0.8
% de cambio 120 vs 220	-10	+27*	-15	-3	+12	-55	-18*	+30***	+7

TABLA IV CONTINUA

24 h OBSCURIDAD (DIAS 5, 7, 8, 11 y 12).									
EDAD	8:00 am - 12:00 pm			12:00 pm - 16:00 pm			16:00 pm - 20:00 pm		
	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR
60 días	34.8 +2.0	51.2 +1.6	10.3 +0.6	29.9 +1.7	56.7 +1.4	13.3 +0.5	31.3 +1.3	54.8 +0.8	13.9 +0.8
120 días	36.6 +1.5	52.9 +1.2	10.4 +0.6	22.6 +1.1	63.8 +1.1	13.4 +0.5	34.0 +1.2	54.9 +1.2	11.0 +0.5
% de cambio 60 vs 120	-5	+3	+1	-24***	+13****	+0.8	+9	+0.2	-21**
220 días	31.4 +1.7	59.9 +1.4	8.5 +0.7	26.5 +1.1	63.0 +1.1	10.3 +0.6	32.6 +1.1	58.9 +1.1	8.4 +0.6
% de cambio 120 vs 220	-14*	+13****	-18	+17*	-1	-23****	-4	+7*	-24**

EDAD	20:00 pm - 24:00 am			24:00 am - 4:00 am			4:00 am - 8:00 am		
	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR
60 días	64.3 +2.0	32.4 +1.9	3.3 +0.3	67.5 +2.1	30.7 +2.1	1.8 +0.3	69.2 +2.4	29.0 +2.3	1.8 +0.3
120 días	57.7 +2.5	38.4 +2.4	3.8 +0.2	57.3 +1.9	39.8 +1.8	2.8 +0.3	57.1 +2.4	40.4 +2.3	2.3 +0.3
% de cambio 60 vs 120	-10	+19	+15	-15****	+30***	+56*	-17***	+39***	+2.8
220 días	50.1 +2.1	46.7 +2.2	3.1 +0.2	53.5 +2.3	45.0 +2.2	1.4 +0.4	48.3 +1.7	49.6 +1.7	2.0 +0.4
% de cambio 120 vs 220	-13*	+22**	-18	-7	+13	-50**	-15***	+23***	-13

\* p < 0.05  
 \*\* p < 0.02  
 \*\*\* p < 0.01  
 \*\*\*\* p < 0.001

prueba de t  
 2 colas  
 no correlacionada

Los animales desnutridos mostraron en la VIG , durante los días control del ciclo LO 12:12, al igual que los normales, un decremento general asociado con la edad, excepción hecha del incremento significativo que se observa entre los 60 y los 120 días en el período comprendido entre las 12 y las 16 horas. El SOL se incrementó con la edad en forma semejante a como sucede en los animales normales. La mayor parte de las diferencias significativas ocurrieron durante los períodos de 4 h de la fase de obscuridad entre los 120 y los 220 días. El sueño MOR mostró un patrón diferente al de los animales normales en los períodos de 4 h, disminuyendo de los 60 a los 120 días y aumentando entre los 120 y los 220 días de edad. Las diferencias significativas se presentaron entre los 60 y los 120 días durante los períodos de 4 h de la fase de luz.

Durante los 5 días experimentales del ciclo de 24 h de obscuridad, la VIG de los animales desnutridos presentó como en los normales, un decremento con la edad siendo significativas desde un punto de vista estadístico 8 de las 12 - comparaciones hechas. El SOL mostró un incremento con la edad similar al de los animales normales, siendo significativas 9- de las 12 comparaciones y predominando dicha significancia en los períodos de 4 h de la fase de actividad ( de las 20 a las 8 horas). El sueño MOR disminuyó con la edad durante los períodos de 4 h de la fase de reposo de las 8 a las 20 horas. Sin embargo mostró un decremento entre los 60 y los 120 días seguido de un incremento entre los 120 y los 220 días en los perio-

TABLA V. EFECTOS DE LA EDAD SOBRE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA DE ANIMALES DESNU-  
 TRIDOS (DIFER 8% DE CASEINA). Porcentajes de tiempo de VIG, SOL Y MOR en perío-  
 dos de 4 h de animales de 60, 120 y 220 días de edad, durante 2 días del ciclo  
 LO 12:12 y 5 días alternados del ciclo de 24 h de oscuridad. Los datos repre-  
 sentan los valores de la media de 5 animales ( $\bar{x}$  EE) y el % de cambio entre las  
 edades.

12 h LUZ - 12 h OSCURIDAD (DÍAS 3 Y 4)		12 h LUZ - 12 h OSCURIDAD (DÍAS 3 Y 4)	
FASE DE LUZ (8:00 - 20:00)		FASE DE OSCURIDAD (20:00 - 8:00)	
EDAD	% de cambio	EDAD	% de cambio
60 días	30.1	60 días	71.9
120 días	28.4	120 días	68.0
220 días	23.6	220 días	57.3
	+2.8		+2.8
	+2.3		+2.4
	+0.7		+0.6
	9.6		5.0
	60.3		37.6
	60.3		28.3
	7.0		28.3
	64.6		1.9
	+1.9		+1.9
	+0.4		+0.3
	+1.3		+3.1
	+0.9		+2.4
	28.2		71.5
	63.6		25.3
	8.2		3.1
	+0.5		+0.7
	+0.5		+2.0
	+1.7		+3.0
	+1.7		26.7
	9.2		70.7
	23.4		63.3
	67.3		+1.4
	+1.7		+1.5
	+0.5		+0.3
	+12		+28*
	+6		-4
	+40****		-19**
	-6*		+51**
	-34****		+41
	+4		0
	+3		+22
	-25*		+2.4
	10.3		38.2
	66.1		59.3
	23.5		+3.0
	+1.7		+2.8
	+1.7		+0.2
	+0.6		+0.4
	+16		+0.4

8:00 am - 12:00 pm  
 12:00 pm - 16:00 pm  
 16:00 pm - 20:00 pm

20:00 pm - 24:00 pm  
 24:00 am - 4:00 am  
 4:00 am - 8:00 am

VIG SOL MOR  
 VIG SOL MOR  
 VIG SOL MOR

TABLA V CONTINUA

24 h OSCURIDAD (DIAS 5, 7, 8, 11 y 12)									
EDAD	8:00 am - 12:00 pm			12:00 pm - 16:00 pm			16:00 pm - 20:00 pm		
	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR
60 días	45.9 +2.7	42.9 +1.9	11.2 +0.9	27.3 +1.3	58.3 +1.1	14.4 +0.4	29.6 +1.1	55.2 +1.1	15.2 +0.5
120 días	36.0 +2.1	54.0 +1.7	9.9 +0.5	22.6 +1.1	64.5 +0.9	12.7 +0.4	28.2 +1.4	59.4 +1.2	12.3 +0.4
% de cambio 60 vs 120	-22***	+26****	-12	-17**	-11****	-12**	-5	+8**	-19****
220 días	34.1 +1.7	56.7 +1.4	9.0 +0.4	22.8 +1.6	65.4 +1.3	11.7 +0.5	28.0 +1.2	61.4 +1.2	10.5 +0.5
% de cambio 120 vs 220	-5	+5	-9	+1	+1	-8	-0.7	+3	-15**

EDAD	20:00 pm - 24:00 am			24:00 am - 4:00 am			4:00 am - 8:00 am		
	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR
60 días	67.8 +2.2	26.8 +1.6	5.4 +0.6	73.2 +1.6	24.1 +1.3	2.7 +0.4	76.2 +2.7	22.1 +2.4	1.7 +0.3
120 días	59.3 +1.9	36.5 +1.8	4.1 +0.4	66.7 +2.2	31.4 +2.1	1.7 +0.2	67.3 +2.7	31.3 +2.6	1.2 +0.2
% de cambio 60 vs 120	-13***	+36****	-24	-9*	+30***	-37	-12*	+42*	-29
220 días	54.1 +1.2	40.9 +1.0	4.9 +0.3	57.5 +1.5	39.6 +1.5	2.8 +0.2	54.6 +2.4	42.8 +2.3	2.4 +0.2
% de cambio 120 vs 220	-9*	+12*	+20	-14***	+26***	+65****	-19****	+37****	+100**

\* p < 0.05  
 \*\* p < 0.02  
 \*\*\* p < 0.01  
 \*\*\*\* p < 0.001

Prueba de t  
 2 colas  
 no correlacionada



dos de 4 h de la fase de actividad de las 20 a las 8 horas. La mayor parte de las diferencias significativas se encontró durante los períodos de 12 a 20 horas y de 24 a 8 horas (Tabla V).

En la tabla VI se presentan los resultados de -- comparar los períodos promedio del ritmo de 24 horas de la VIG el SOL y los MOR de animales de 60, 120 y 220 días de edad -- que fueron sometidos a la dieta normal de (25%) y a la dieta-baja en proteínas (8%), durante los días 3 y 4 del ciclo LO - 12:12 y los días 11 y 12 de obscuridad continua OO 0:24. En general puede observarse que no se presentaron diferencias importantes en el período, aunque los desnutridos mostraron mayor variabilidad del mismo en ambos ciclos.

En la figura 11, se presentan los resultados de comparar las amplitudes promedio del ritmo de 24 horas de la VIG, el SOL y los MOR, de animales de 60, 120 y 220 días de edad sometidos a dieta normal (25%) y a dieta baja en proteínas (8%). También se muestran las diferencias de la VIG, el SOL y los MOR entre dos días (3 y 4) en los que se aplicó el régimen LO 12:12 y dos días (11 y 12) en los que el régimen -- fué de OO 0:24. Se puede comprobar que en general, los animales desnutridos tienen ritmos de mayor amplitud que los testigo y que en los días de obscuridad continua se acentúan las diferencias entre los grupos control y experimental.

La figura 12 muestra los valores de la amplitud-promedio de los ritmos de 24 horas de los estados de vigi--- lancia VIG, SOL y MOR obtenidos de animales de 60, 120 ó -

TABLA VI. PERIODOS DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA EN ANIMALES NORMALES (DIETA DE 25% DE CASEINA) Y EN LOS ANIMALES DESNUTRIDOS (DIETA 8% DE CASEINA). Períodos de la VIG, SOL, y MOR de animales de 60, 120 y 220 días de edad, durante 2 días del ciclo LO 12:12 y 2 días del ciclo de 24 h de oscuridad. Los datos representan los valores de la media de 5 animales ( $\pm$  EE) y el % de cambio entre animales normales y desnutridos.

EDAD	DIAS 3 y 4 LO 12:12			DIAS 11 y 12 OO 0:24		
	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR
60 días						
25%	23.9 $\pm 0.0$	23.9 $\pm 0.0$	23.7 $\pm 0.1$	23.8 $\pm 0.1$	23.8 $\pm 0.1$	23.9 $\pm 0.0$
8%	23.8 $\pm 0.1$	23.8 $\pm 0.1$	23.7 $\pm 0.1$	24.0 $\pm 0.0$	23.8 $\pm 0.1$	23.8 $\pm 0.1$
% de cambio	-0.4	-0.4	0	+0.8	0	-0.4
120 días						
25%	23.6 $\pm 0.2$	23.5 $\pm 0.2$	23.5 $\pm 0.2$	24.0 $\pm 0.0$	24.0 $\pm 0.0$	23.7 $\pm 0.1$
8%	23.6 $\pm 0.1$	23.5 $\pm 0.1$	23.8 $\pm 0.1$	23.8 $\pm 0.1$	23.8 $\pm 0.1$	23.6 $\pm 0.2$
% de cambio	0	0	+1.2	-0.8	-0.8	-0.4
220 días						
25%	23.5 $\pm 0.2$	23.5 $\pm 0.2$	23.5 $\pm 0.2$	23.9 $\pm 0.0$	23.7 $\pm 0.1$	23.6 $\pm 0.1$
8%	23.5 $\pm 0.1$	23.4 $\pm 0.1$	23.6 $\pm 0.1$	23.6 $\pm 0.2$	23.8 $\pm 0.1$	23.7 $\pm 0.1$
% de cambio	0	-0.4	+0.4	-1.2	+0.4	+0.4

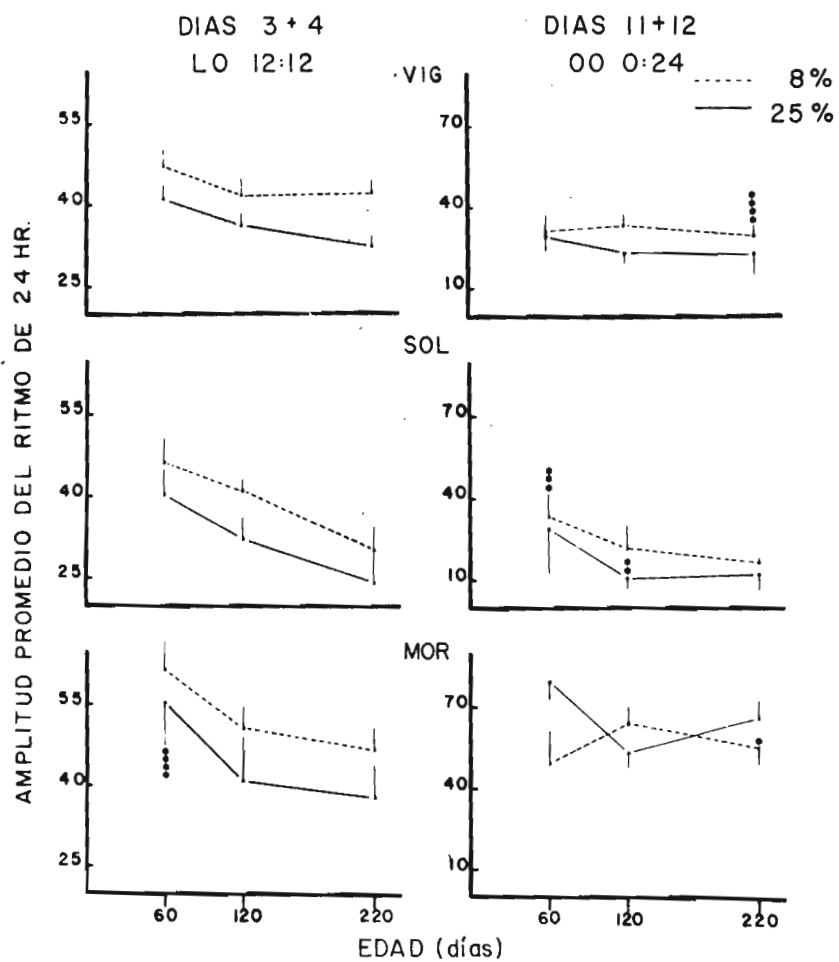


Fig. 11 Amplitud promedio del ritmo de 24 horas de los estados de vigilancia de los animales de 60, 120 y 220 días de edad testigos (25%) y desnutridos (8%) registrada durante los días control 3 y 4 y los días experimentales 11 y 12.- Cada punto representa la media (+ EE) de 5 animales de cada día. VIG = vigilia, SOL = sueño de ondas lentas y MOR = sueño de movimientos oculares rápidos. Obsérvese la mayor amplitud de estos parámetros en los animales desnutridos así como las diferencias que aparecen entre los controles y los experimentales durante los días 11 y 12. (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.02$ , \*\*\* $p < 0.01$ , \*\*\*\* $p < 0.001$  prueba de  $t$  de 2 colas).

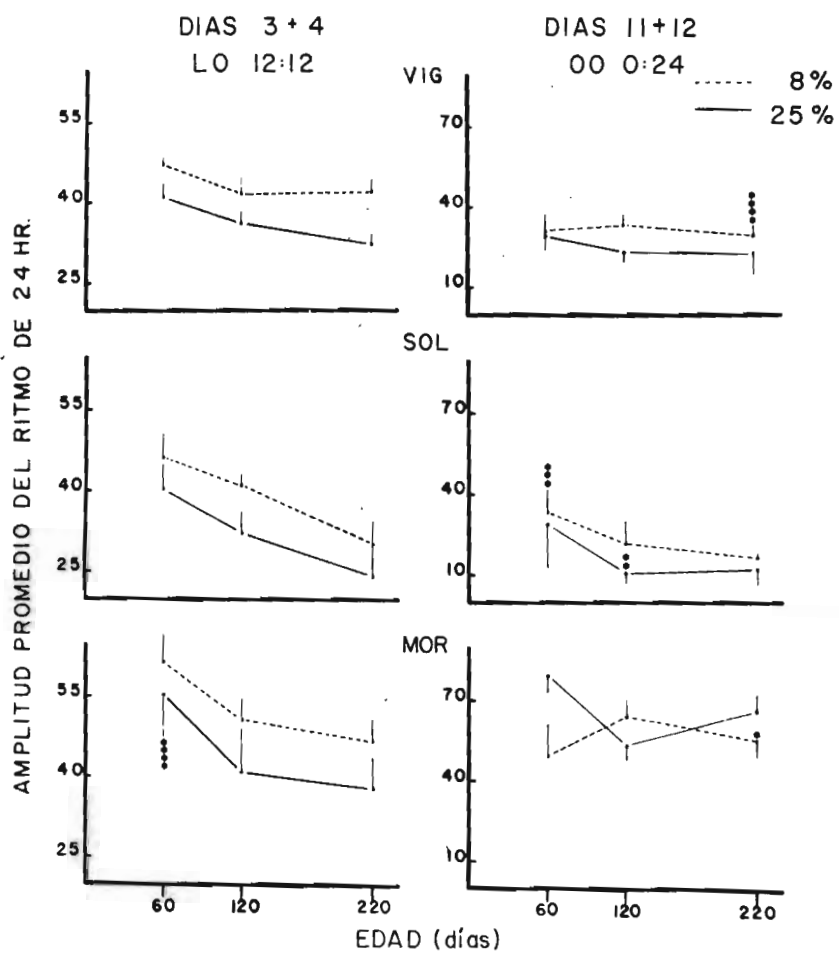


Fig. 11 Amplitud promedio del ritmo de 24 horas de los estados de vigilancia de los animales de 60, 120 y 220 días de edad testigos (25%) y desnutridos (8%) registrada durante los días control 3 y 4 y los días experimentales 11 y 12.- Cada punto representa la media (+ EE) de 5 animales de cada día. VIG = vigilia, SOL = sueño de ondas lentas y MOR = sueño de movimientos oculares rápidos. Obsérvese la mayor amplitud de estos parámetros en los animales desnutridos así como las diferencias que aparecen entre los controles y los experimentales durante los días 11 y 12. (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.02$ , \*\*\* $p < 0.01$ , \*\*\*\* $p < 0.001$  prueba de  $t$  de 2 colas).

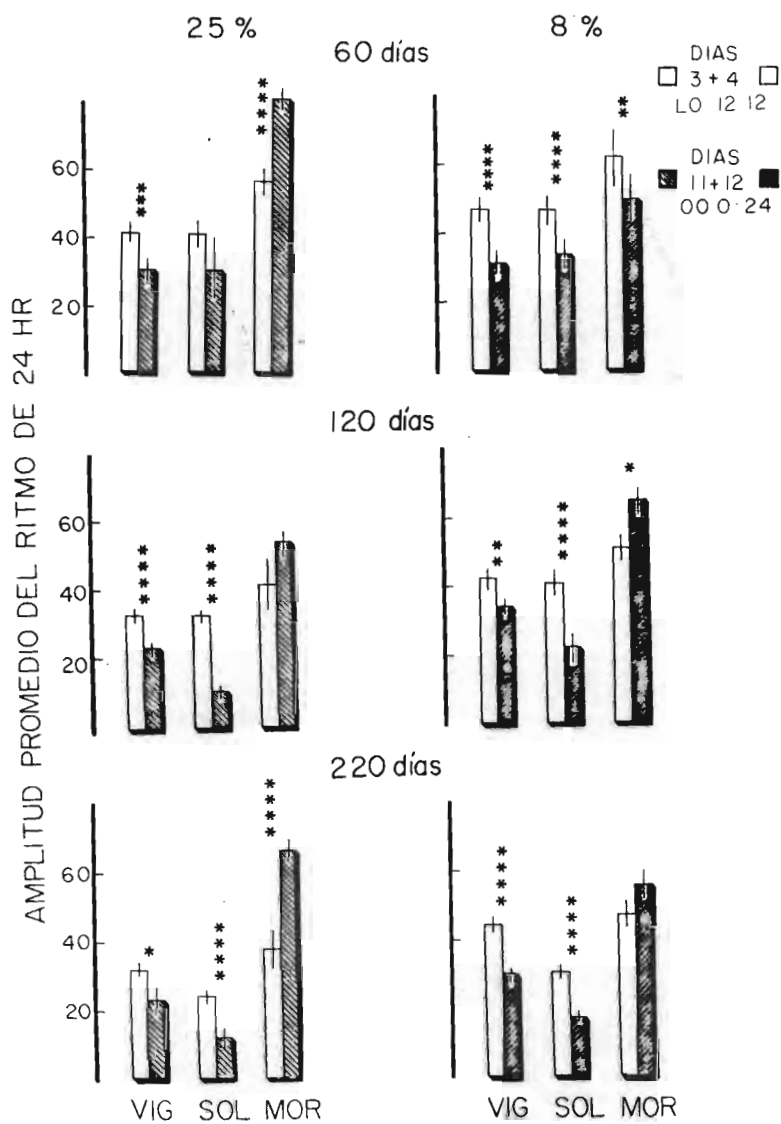


Fig. 12 Amplitud promedio del ritmo de 24 horas de los estados de vigilancia de los animales de 60, 120 y 220 días, testigos (25%) y desnutridos (8%) durante los días control 3 y 4 y los días experimentales 11 y 12. Cada barra representa la media (+ EE) de 5 animales en cada día. VIG = vigilia, SOL = sueño de ondas lentas y MOR = sueño de movimientos oculares rápidos. Obsérvese que los animales testigo tienen un incremento del MOR durante los días 11 y 12, y una disminución de la VIG y del SOL durante los mismos días. Nótese las diferencias entre los animales testigo y los desnutridos (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.02$ , \*\*\* $p < 0.01$ , ---- $p < 0.001$  prueba de  $t$  de 2 colas).



220 días de edad, sometidos a dieta normal (25%) o a dieta - baja en proteínas (8%). La comparación se hizo entre las de-- terminaciones hechas en 2 días control (3 + 4) y dos días ex-- perimentales (11 + 12).

Los valores promedio de la VIG y del SOL durante los días de obscuridad continua fueron significativamente menores que los días con fotoperíodo LO 12:12, en ambos grupos de animales. Sólo hubo una excepción, ya que el SOL de los animales normales de 60 días fué semejante en los días de obs-- curidad continua y de fotoperíodo. Por otra parte, la ampli-- tud promedio del MOR de las ratas normales, fué significativa-- mente mayor en los días de obscuridad continua que en los del ciclo de luz y obscuridad, excepto a la edad de 120 días. Tam-- bién en los MOR, se encontró que los animales desnutridos de 60 días tuvieron una disminución significativa durante los -- días de obscuridad continua con respecto a los días de foto-- período, seguida de un aumento a los 120 días de edad.

Los cambios de la amplitud promedio de los esta-- dos de vigilancia asociados con la edad de animales normales y desnutridos y medidos durante los días 3 y 4, del ciclo IO 12:12 y los días 11 y 12 de obscuridad continua, se presentan en la Tabla VII. Durante los días 3 y 4 se observó una dismi-- nución significativa de la amplitud promedio del SOL, entre -- los 120 y los 220 días tanto en los animales testigo como en -- los experimentales. En los días de obscuridad continúa los -- animales normales mostraron una disminución significativa del

TABLA VII. EFECTOS DE LA EDAD SOBRE LA AMPLITUD DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA DE ANIMALES NORMALES (DIETA 25% DE CASEINA) Y EN LOS DESNUTRIDOS (DIETA 8% DE CASEINA). Amplitud promedio de la VIG, SOL y MOR de animales de 60, 120 y 220 días de edad, durante 2 días del ciclo L0 12:12 y 2 días del ciclo de 24 h de oscuridad. Los datos representan los valores de la media de 5 animales ( $\pm$  EE) y el % de cambio entre las edades.

EDAD	12 h LUZ - 12 H OSCURIDAD (DIAS 3 y 4)					
	NORMAL			DESNUTRIDO		
	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR
60 días	40.5 +2.7	40.2 +4.0	55.6 +4.1	47.2 +3.1	46.5 +4.2	61.7 +8.0
120 días	36.0 +2.2	32.7 +1.8	41.5 +7.5	41.8 +2.8	41.9 +3.8	50.9 +3.9
% de cambio 60 vs 120	-11	-19	-25	-11	-12	-18
220 días	32.2 +2.0	24.3 +2.1	38.1 +6.1	44.2 +2.1	30.2 +2.1	46.9 +3.9
% de cambio 120 vs 220	-11	-26 ***	-8	+6	-26*	-8

EDAD	24 h OSCURIDAD (DIAS 11 y 12)					
	NORMAL			DESNUTRIDO		
	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR
60 días	29.6 +3.3	29.4 +8.4	79.9 +3.5	31.0 +2.7	33.6 +4.0	49.6 +6.4
120 días	23.3 +2.2	10.5 +2.0	53.7 +3.5	33.8 +2.2	22.0 +3.6	64.5 +3.8
% de cambio 60 vs 120	-22	-64	-33 ****	+9	-35 *	+30
220 días	22.0 +3.9	12.4 +2.8	66.5 +3.6	29.7 +1.7	16.5 +1.3	55.4 +3.6
% de cambio 120 vs 220	-0.4	+18	+24 *	-12	-25	-14

\* p < 0.05  
 \*\* p < 0.02  
 \*\*\* p < 0.01  
 \*\*\*\* p < 0.001

MOR entre los 60 y los 120 días, seguida por un aumento también significativo a los 220 días de edad. En los animales desnutridos sólo se encontró una disminución significativa en el SOL entre los 60 y los 120 días.

La acrofase del ritmo de 24 horas de los estados de vigilancia de animales de 60, 120 y 220 días de edad, testigos y desnutridos y registrada durante los días 3 y 4 de fotoperíodo 12:12 y 11 y 12 de oscuridad continua, se muestran en la figura 13. Las acrofases de VIG y del SOL, presentaron retrasos significativos en los animales desnutridos con respecto a los animales normales, la acrofase del MOR fue semejante en ambos grupos de animales y sólo tuvo pequeños retrasos en los testigos. Sin embargo los animales desnutridos, mostraron un retraso significativo a los 60 días.

La figura 14 muestra 6 registros individuales del ritmo circádico de los estados de vigilancia VIG, SOL y MOR, de tres ratas testigo y tres desnutridas a las edades de 60, 120 y 220 días. Se observa la disminución de la amplitud promedio entre los días 3 y 4 de LO 12:12 y los días 11 y 12 de OO 0:24 así como la mayor amplitud del ritmo que presentan los animales desnutridos en relación con los testigos. Una cuidadosa observación de los registros pone de manifiesto que ante el cambio de luz a oscuridad o viceversa, la disminución del SOL o del MOR o el aumento de la VIG, se lleva a cabo en un intervalo de tiempo menor en los animales desnutridos que en las ratas normales.

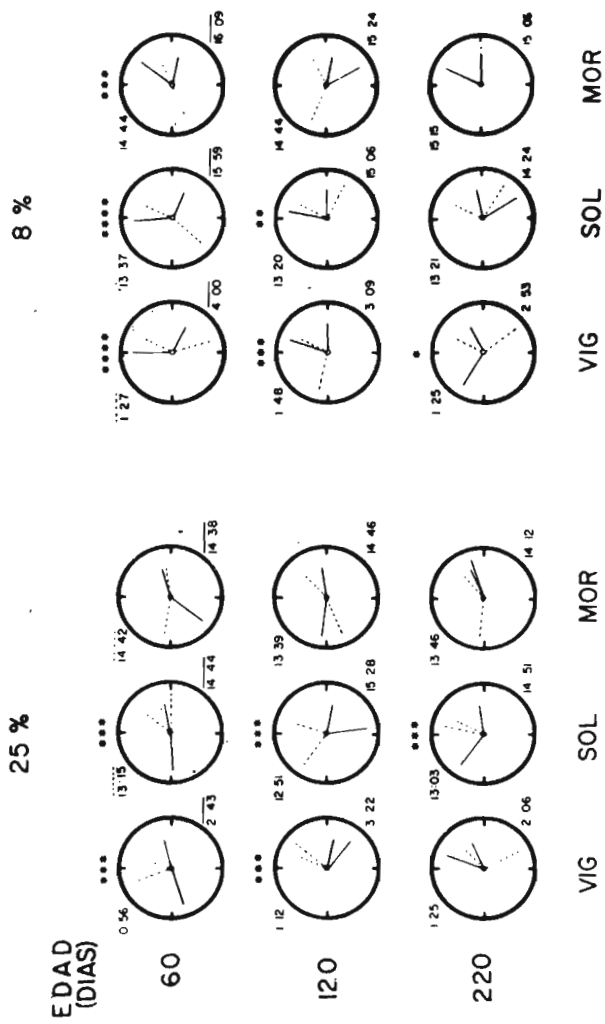


Fig. 13 Acrofase de los estados de vigilancia en los animales de 60, 120 y 220 días testigos (25%) y desnutridos (8%), durante los días control 3 y 4 (línea punteada) y los días experimentales 11 y 12 (línea continua). Cada día representa el promedio de 5 animales. VIG = vigilia, SOL = sueño de ondas lentas y MOR = sueño de movimientos oculares rápidos. Obsérvese la diferente distribución de las acrofases de los animales testigos y desnutridos y el retraso mayor de la acrofase de los desnutridos durante los días 11 y 12. (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.02$ , \*\*\* $p < 0.01$ , \*\*\*\* $p < 0.001$ , prueba de  $t$  de 2 colas).

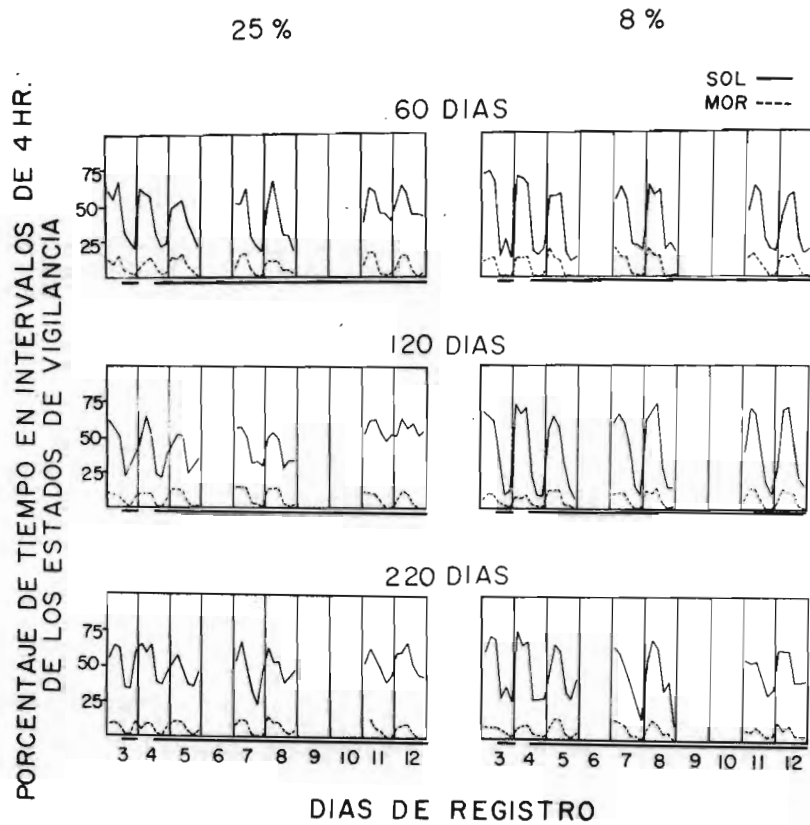


Fig. 14 Amplitud de los ritmos circádicos de los estados de vigilancia de 3 animales testigo (25%) y 3 desnutridos (8%) de 60, 120 y 220 días durante los días control y experimentales, integrados con muestras promedio de 4 horas.- SOL=sueño de ondas lentas y MOR = sueño de movimientos oculares rápidos. La vigilia se encuentra representada de la parte superior a la inferior (SOL) de cada gráfica. Obsérvese que los animales desnutridos al pasar de luz a oscuridad o viceversa muestran un cambio de amplitud más conspicuo que los animales testigos.



Por último, la tabla VIII muestra los valores de la relación entre el período de actividad y el período de reposo (relación  $\alpha / \rho$ ) del ritmo circádico de los estados de vigilancia en ratas de 60, 120 y 220 días, normales y desnutridas, durante dos días de fotoperíodo (3 y 4) y dos días de obscuridad constante (11 y 12). En los animales normales el SOL presentó un decremento significativo a los 120 días mientras que el MOR presentó incrementos significativos a los 60 y a los 220 días de edad. Los animales desnutridos tuvieron un incremento significativo del MOR a los 60 días de edad.

TABLA VIII. RELACION ENTRE LOS PERIODOS DE ACTIVIDAD Y REPOSO ( $\alpha/\rho$ ) DEL RITMO CIRCADICO DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA. VIG, SOL y MOR de animales de 60, 120 y 220 días de edad, normales y desnutridos y registrados durante 2 días con fotoperíodo LO 12:12 y 2 días de obscuridad constante OO -- 0:24. cada valor corresponde al promedio de las determinaciones hechas con 5 animales ( $\pm$  EE).

EDAD	NORMAL			DENUTRIDO		
	VIG	SOL	MOR	VIG	SOL	MOR
60 días						
DIAS 3 y 4	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0	1.1
LO 12:12	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$
DIAS 11 y 12	1.0	1.1	1.3	1.0	1.0	1.3
OO 0:24	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.1$	$\pm 0.1$	$\pm 0.0$
% de cambio	0	+10	+18**	0	0	+18**
120 días						
DIAS 3 y 4	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0	1.1
LO 12:12	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.1$
DIAS 11 y 12	0.9	0.9	1.4	1.0	1.0	1.3
OO 0:24	$\pm 0.1$	$\pm 0.0$	$\pm 0.1$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$
% de cambio	-10	-10*	+27	0	0	+18
220 días						
DIAS 3 y 4	1.0	1.0	1.1	0.9	1.0	1.0
LO 12:12	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.1$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$
DIAS 11 y 12	0.9	1.0	1.3	0.9	0.9	1.1
OO 0:24	$\pm 0.1$	$\pm 0.1$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$	$\pm 0.0$
% de cambio	-10	0	+18	-0	-10	+10

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.02$

## DISCUSION

Diversos estudios acerca de los efectos de la desnutrición sobre algunas de las características del sueño, han puesto de manifiesto una reducción en la duración del sueño paradójico en animales desnutridos (Benesová y Dyntarová, 1975; Drucker-Colín y cols., 1976; Forbes y cols., 1976b; Rojas y Posadas, 1977). Sin embargo en estos trabajos estos efectos sólo han sido analizados por periodos de 12 horas de luz sin tomar en consideración la edad del animal. Por nuestra parte, utilizamos el modelo experimental de la rata desnutrida (por la administración crónica de una dieta baja en proteínas), para analizar los efectos provocados por la desnutrición sobre los diferentes estados de vigilancia (VIG, SOL y MOR), tomando en consideración la edad de los animales y los periodos de reposo, de actividad o totales de los ciclos LO 12:12 y OO 0:24 horas. En estas condiciones, nuestros resultados pusieron de manifiesto que las ratas desnutridas muestran pocos cambios significativos en la duración de los estados de vigilancia, los que se pueden resumir de la siguiente manera: el sueño paradójico o MOR, fué el que mostró mayor tendencia a cambiar como se desprende de los datos que se muestran en las figuras 5 A y B, 6A y B, 7 A y B; tablas II y III, en las que se comprueba que lo mismo que en la fase de reposo como en la de actividad o en determinaciones totales y en los ciclos de luz y oscuridad o en condi

ciones de obscuridad constante, los animales desnutridos-- de 220 días tienen un MOR significativamente mayor que los animales testigos; mucho menos evidentes son los cambios en los animales de 120 días aún cuando en muchos casos los -- animales desnutridos muestran reducciones significativas. Por lo que respecta al SOL, mostró cambios significativos en la fase de reposo del ciclo LO 12:12 de animales de 220 días (Figura 5A), en la fase de actividad del ciclo de --- OO 0:24 de animales de 60, 120 y 220 días (figura 6 B) y en las fases totales del ciclo OO 0:24 de animales de 60 días (figura 7 B). Por lo que respecta al estado de VIG sólo -- mostró una reducción significativa en la fase de reposo -- del ciclo LO 12:12 de ratas de 220 días (figura 5 A) e incrementos significativos durante la fase de actividad del ciclo OO 0:24 en todas las edades (figura 6 B) y en la fase total del mismo ciclo en ratas de 60 días (figura 7 B). De estos resultados se pueden proponer algunos hechos importantes: a) los estados de vigilancia son la manifestación de algún sistema de osciladores endógenos, lo que se desprende del hecho de que las diferencias que muestran -- los animales testigo y los desnutridos en estos parámetros se presentan tanto en días de fotoperíodo como en días de obscuridad constante, b) la manifestación de una conducta periódica en los distintos estados de vigilancia se puede asociar con diferentes grupos de osciladores, pues mientras el estado de vigilia por ejemplo, se incrementa duran

te ciertos períodos, los estados SOL y MOR lo hacen en -- otros momentos; c) en los animales desnutridos cambia - el funcionamiento de estos grupos de osciladores puesto - que estos animales siguen un patrón de comportamiento pe- riódico completamente diferente al de los animales testigo sobre todo durante los períodos de obscuridad constante. En apoyo de estas proposiciones están los hallazgos de Bor- bély y Neuhaus (1978), sobre el ritmo de carácter endógeno asociado con las manifestaciones periódicas del sueño y el trabajo de Borbély (1978), en el que sentó las bases para - proponer la presencia de al menos dos osciladores en el -- sistema encargado de modular la distribución de los dife- rentes estados de vigilancia durante el ciclo de 24 horas. Por otra parte se sabe que la actividad electrográfica ce- rebral, particularmente el electroencefalograma, sirve co- mo un indicador del grado de organización diferenciación y madurez funcional del sistema nervioso. También se sabe -- que durante las diferentes etapas de la ontogenia los esta- dos de vigilancia, presentan un patrón de desarrollo, el-- cual consiste, en términos generales, de una disminución - del porcentaje del sueño y un aumento del porcentaje de vi- gilia. Sin embargo la mayor parte de los estudios en los-- que se basan las afirmaciones anteriores abarca sólo los-- primeros 30 ó 45 días de edad (Jouvet-Mounier y cols., --- 1970; Gramsbergen, 1976a) lo que hace que sólo se tengan-- algunos datos aislados de lo que ocurre en los estados de-



vigilancia en otras edades. Por lo que respecta al conocimiento sobre los efectos de la desnutrición durante la ontogenia de los estados de vigilancia, hay que decir que es escaso. Por ejemplo se conoce que la desnutrición postnatal, produce alteraciones en el tiempo de desarrollo de la actividad electrográfica y que en algunos casos interfiere con la aparición y persistencia de frecuencias específicas del EEG de la neocorteza (Nagamura e Iwahara, 1968; Gramsbergen, 1976b; Dyson y Jones, 1976). Bronzino y cols., (1980), analizaron el espectro de frecuencias de la actividad del hipocampo y de la corteza frontal en ratas de 22 a 120 días de edad con el objeto de detectar cambios en la actividad electroencefalográfica asociados con la desnutrición provocada por una dieta de 8% de caseína; encontraron que los animales desnutridos poseen mayor poder espectral en la banda theta durante el sueño MOR a los 90 y a los 120 días que los animales normales de la misma edad, lo que llevó a sugerir que la desnutrición provoca cambios permanentes en la actividad neuronal de los sistemas involucrados en la generación de las ondas theta del hipocampo. Recientemente, Bronzino y cols., (1983), extendieron estos estudios a fin de cuantificar los efectos de una dieta de 8% de proteínas durante los periodos anterior y posterior al destete sobre el desarrollo del EEG de la corteza frontal y el hipocampo. Encontraron diversas alteraciones en algunas frecuencias del EEG de los animales desnutridos y,

una frecuencia menor en el pico de la actividad theta durante el sueño MOR durante el postdestete o sea entre los 14 y los 18 días de edad. En relación con los estados de vigilancia durante este mismo período, comprobaron que los animales desnutridos están menor tiempo en sueño MOR y mayor tiempo en vigilia que los animales normales. Nuestros resultados coinciden con los de estos autores en lo que respecta al desarrollo de patrones diferentes de los estados de vigilancia de acuerdo con la edad del animal y a las modificaciones de esos patrones inducidos por el estado de desnutrición. Sin embargo como nuestro estudio fué seguido hasta los 220 días, pudiendo comprobar que con la edad van apareciendo otros patrones en los estados de vigilancia, susceptibles de ser modificados por la desnutrición. El más notable de estos cambios parece ser el incremento de la duración de los estados de SOL y MOR, y la reducción del estado de vigilancia. La interpretación de este hecho sólo puede hacerse en estos momentos en forma tentativa, ya que se requiere de mayor experimentación para dar una explicación más fundamentada. Sin embargo es plausible proponer que el animal desnutrido genere algún mecanismo homeostático por medio del cual ajustaría su estado metabólico actual lo que significaría entre otros fenómenos, cambios en los estados de vigilancia. En apoyo a esta interpretación están los resultados de algunos autores ---

giere que la desnutrición puede tener algún efecto sobre el mecanismo endógeno generador de los estados de vigilancia, el cual se manifiesta con mayor claridad en condiciones de oscuridad constante. Más aún: mientras que en los animales normales las transiciones de la luz a la oscuridad y de ésta a la luz determinan la aparición de picos de actividad, en los animales desnutridos se puede este patrón lo que se puede interpretar como una señal de retraso en la adquisición del mismo o como una alteración en el sistema encargado de la distribución temporal de los estados de vigilancia.

Por lo que respecta a los valores del período de los ciclos de los estados de vigilancia, (Tabla VI) se encontró que hay muy poca variabilidad entre las determinaciones hechas en las diferentes edades y durante los ciclos de LO 12:12 y los de OO 0:24 tanto en los animales normales como en los desnutridos. Sólo al comparar los períodos de éstos últimos con los de los animales normales, se encontró que hay mayor dispersión de los valores de los animales sometidos a dietas bajas en proteínas. Es evidente -- que los valores registrados corresponden efectivamente a un período circádico; lo que va de acuerdo con la idea bien establecida, de que los ritmos circadianos suelen variar muy poco ante múltiples cambios ambientales (Pittendrigh, 1965).

Los valores promedio de la amplitud de los estados de vigilancia fueron mayores en los animales desnutridos que en los normales, en todas las edades estudiadas y en los ciclos LO 12:12 y OO 0:24, excepción hecha de sueño MOR durante el ciclo OO 0:24 a los 60 y a los 220 días (figura 11). Al comparar los días 3 y 4 (LO 12:12) con los días 11 y 12 (OO 0:24) se encontró que tanto los animales normales como los desnutridos presentan una reducción significativa de la VIG y del SOL durante los periodos de OO 0:24, no así el sueño MOR, el cual presentó mayor amplitud en ambos ciclos y en ambos tipos de animales con la sola excepción de las ratas desnutridas de 60 días. Estos resultados están de acuerdo con los hallazgos de Borbély y Neuhaus (1978), quienes estudiaron a ratas normales colocadas en la obscuridad continua a las que les medían también la amplitud de los estados de VIG, SOL y MOR.

Por su parte Mitler y cols., (1977) registraron los estados de vigilancia del ratón durante periodos largos y encontraron que la actividad motora y el sueño MOR muestran una tendencia a mantener un ritmo bien definido, mientras que las amplitudes de la VIG y del SOL se amortiguan con facilidad. Estas diferencias los llevaron a concluir que los ritmos circádicos de actividad motora y de sueño MOR son no sólo más conspicuos que los de la VIG y el SOL, sino también más estables. De ser así, tendríamos

una explicación tentativa acerca de las grandes diferencias de amplitud del sueño MOR que, con respecto al SOL y a la VIG se observan en nuestros registros de animales desnutridos (figura 12).

En relación con los cambios de amplitud en los estados de vigilancia producidos por la edad, (Tabla VII) es interesante la reducción significativa que hubo entre las edades de 120 y 220 días, en el ritmo circádico del SOL ya que van Gool y Mirmiran (1983), empleando la misma técnica para calcular la amplitud que utilizamos nosotros, encontraron decrementos significativos en la amplitud de la VIG y del MOR, pero no en la del SOL. Como este estudio lo hicieron en ratas Wistar macho de 4 y 22 meses de edad, se puede proponer que el patrón que siguen los cambios de amplitud en los estados de vigilancia cambia de acuerdo con las diferentes edades del animal, como lo observaron Rosenberg y cols., (1979).

El análisis de la acrofase en la que se compara la actividad de los días 3 y 4 de LO 12:12 con la de los días 11 y 12 de OO 0:24 (figura 13) puso de manifiesto que en los animales normales, la acrofase de los estados de VIG y SOL se retrasa más que la del MOR. En los desnutridos se encontró la misma tendencia, pero con una distribución de los efectos significativos diferentes y más pronunciados que la de los animales testigos. Así por



ejemplo, a los 60 días hubo un retraso significativo de la acrofase entre los días de fotoperíodo y los de oscuridad constante. La acrofase del sueño MOR no se vió modificada de manera significativa, lo que puede interpretarse en el sentido de que las estructuras encargadas de la regulación del ritmo circádico del MOR son más refractarias a los estados de desnutrición que las relacionadas con los otros estados de vigilancia.

La relación entre los estados de actividad ( $\alpha$ ) y de reposo ( $\rho$ ), relación  $\alpha/\rho$ , de los estados de vigilancia VIG, SOL y MOR medida en los días de fotoperíodo en los días 11 y 12 de oscuridad constante (tabla VIII), no mostró cambios significativos en la VIG de los animales normales y desnutridos y sólo mostró una reducción significativa en el SOL de los normales de 120 días. El MOR presentó un incremento significativo en animales normales y desnutridos de 60 días y en normales de 220 días, confirmándose que la relación  $\alpha/\rho$  del MOR de los animales normales es mayor que la de los desnutridos y que hay diferencias muy evidentes entre las relaciones  $\alpha/\rho$  del MOR y del SOL.

Al analizar el patrón circádico de cada estado de vigilancia en animales de 60, 120 y 220 días, normales y desnutridos y registrados en días con fotoperíodo y días de oscuridad constante (figura 14) se comprobó que

la amplitud, es mayor en el régimen LO 12:12, que en el de oscuridad continua. También se encontró una reducción de los ciclos circádicos asociados con la edad. Sin embargo-- una cuidadosa observación de la amplitud de la actividad -- durante los momentos de cambio de la luz a la oscuridad o viceversa, muestra que en los ciclos de los animales desnutridos se alcanza el valor máximo o mínimo de cada estado de vigilancia en un tiempo menor que los testigos, es decir, que sus pendientes son más pronunciada. Esto sugiere que el animal normal se anticipa a dichos cambios aún cuando tarda más en llegar a su nuevo estado de actividad, que el animal desnutrido. De nueva cuenta, esta diferencia se puede interpretar como el resultado de las alteraciones -- que ha sufrido el sistema de osciladores responsable de -- los cambios periódicos que presentan los estados de vigilancia de los animales crónicamente desnutridos.

En resumen, el estudio anterior revela que lo mismo las estructuras que controlan los estados de vigilancia como las que regulan su ritmicidad circádica se ven afectadas, por lo menos desde un punto de vista fenomenológico, por la desnutrición. Sin embargo queda aún un largo camino experimental por recorrer, para que se puedan entender mejor los procesos funcionales involucrados en las alteraciones y en los mecanismos de adaptación que impone la -- desnutrición proteínica crónica en los organismos.

## CONCLUSIONES.

Los resultados obtenidos en la presente tesis permiten hacer las siguientes conclusiones:

a) La desnutrición producida por la dieta baja en proteínas en la rata, produjo pocos cambios significativos en la duración de los estados de vigilancia (VIG, SOL y MOR). Se observó que el sueño MOR mostró mayor tendencia a cambiar con la edad, seguido del SOL y de la VIG respectivamente; durante los ciclos con fotoperíodo o los de obscuridad continua.

b) Durante el crecimiento de la rata, ocurre el desarrollo de patrones diferentes de los estados de vigilancia VIG, SOL y MOR, que varían de acuerdo con la edad del animal, así como las modificaciones a estos patrones inducidas por el estado de desnutrición. Esto parece generar algún mecanismo homeostático que permite el ajuste en el metabolismo de diversos componentes entre ellos, la síntesis de proteínas.

c) El análisis de los estados de vigilancia por períodos de 4 horas durante el nictémero, puso de manifiesto que los animales desnutridos siguen un patrón de distribución significativamente distinto al de los animales normales; el cual varió con la edad y con el ciclo L0 12:12 o la obscuridad continua. Lo que sugiere un efecto de la desnutrición en el mecanismo endógeno generador de los estados de vi-

gilancia.

d) La desnutrición proteínica crónica no produjo cambios significativos en el valor del período de los ciclos de los estados de vigilancia, lo que está de acuerdo con la idea bien establecida, de que los ritmos circadianos suelen variar muy poco ante múltiples cambios ambientales.

e) Los valores promedio de la amplitud de los estados de vigilancia, fueron en general mayores para los animales desnutridos que en los normales, en las edades de 60, 120 y 220 días y en los ciclos LO 12:12 y OO 0:24. - Mientras que al comparar los días de fotoperíodo con los dos últimos días de obscuridad continua, se amortiguan significativamente la VIG y el SOL, a excepción del sueño MOR, sugiriendo que el ritmo circádico del sueño MOR es más estable y conspicuo, y que el patrón de la amplitud de estos ritmos cambia con la edad.

f) El análisis de la acrofase de los estados de vigilancia entre los días de fotoperíodo con los dos últimos días de obscuridad continua, puso de manifiesto que la acrofase de los estados de VIG y SOL se retrasa significativamente en mayor proporción que la del MOR en los animales normales, sin embargo en los desnutridos es más pronunciado dicho efecto; sugiriendo que las estructuras que controlan la regulación del ritmo circádico del MOR son más refractarias a la desnutrición.



g) La relación entre los estados de actividad ( $\alpha$ ) y de reposo ( $\rho$ ), relación  $\alpha/\rho$ , de los estados de vigilancia medida en los días de fotoperíodo y en los días 11- y 12 de oscuridad constante, presentó cambios significativos en el SOL y en el sueño MOR de ambos animales normales y desnutridos, confirmándose que la relación  $\alpha/\rho$  del sueño MOR es mayor en los normales.

h) El análisis del patrón circádico de cada estado de vigilancia en animales de 60, 120 y 220 días, -- normales y desnutridos y registrados en días con fotoperíodo y días de oscuridad continua, puso de manifiesto que la amplitud de la actividad durante los momentos de cambio de la luz a la oscuridad o viceversa, alcanza el valor máximo o mínimo de cada estado de vigilancia en un tiempo menor en los animales desnutridos que en los testigos. Esto sugiere que el animal normal se anticipa a dichos cambios aun cuando tarda -- más en llegar a su nuevo estado de vigilancia que el animal--- desnutrido.

g) Finalmente, estos resultados apoyan la hipótesis de que la desnutrición proteínica crónica instalada pre y postnatalmente en los períodos de mayor vulnerabilidad, para el desarrollo del sistema nervioso central de la rata, generará efectos a largo plazo, afectando al menos desde un punto de vista fenomenológico, las estructuras que controlan los estados de vigilancia del ciclo sueño y vigilia y las que regulan su ritmicidad circádica.



## REFERENCIAS

- Aschoff, J. Circadian rhythms in man. Science, 148: 1427-1432 (1965).
- Aschoff, J. Freerunning and entrained rhythms, En: Handbook of Behavioral Neurobiology, Vol. 4, Aschoff, J. (Ed.) Plenum Press, New York, (1981) pp. 81-94.
- Benesová, O., y Dyntarová, H. The effect of early postnatal malnutrition and pharmacological treatment on sleep time in adult rats. Act. Nerv. Sup. (Praha) 17: 63-64 (1975).
- Borbély, A. A. Sleep in the rat during food deprivation and subsequent restitution of food. Brain Res. 124: 457-471 (1977).
- Borbély, A.A. Effects of light on sleep and activity rhythms. Prog. Neurobiol. 10: 1-31 (1978).
- Borbély, A.A. y Neuhaus, H.U. Circadian rhythm of sleep and motor activity in the rat during skeleton photoperiod, continuous darkness and continuous light. J. Com. Physiol. 128: 37-46 (1978).
- Borbély, A.A. Huston, J.P. y Waser, P.G. Control of sleep states in the rat by short light-dark cycles. Brain Res. 95: 89-101 (1975).
- Borbély, A.A., Tobler, I. y Groos, G. Sleep homeostasis and the circadian sleep-wake rhythm. En: Sleep disorders: Basic and Clinical Research. Chase, M.H. y Weitsman, E.D. (Eds.) New York, (1983) pp. 227-243.
- Bronzino, J.D., Stisser, P., Forbes, W.B., Tracy, C., Resnick, O. and Morgane P.J. Power spectral analysis of the EEG following protein malnutrition. Brain Res. Bull. 5: 51-60 (1980).
- Bronzino, J.D., Kevin, A. Siok, CH.J., Cordova, C. and Morgane P.J. Spectral analysis of neocortical and hippocampal EEG in the protein malnourished rat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 55: 699-709 (1983).

Cintra, L., Díaz-Cintra, S., Kemper, T. y Morgane P.J. Nucleus locus coeruleus: a morphometric Golgi study in rats of three age groups. Brain Res. 247: 17-28 (1982).

Clark, M.G., Zamenhof, S., Van Marthens, E., - Grauel, L. y Kruger, L. The effect of prenatal malnutrition on dimensions of cerebral cortex. Brain Res. 54: 397-402 (1973).

Cordero, M.E., Díaz G. y Araya, J. Neocortex development during severe malnutrition in the rat. Am. J. Clin. Nutr. 29: 358-365 (1976).

Daan, S. y Pittendrigh, C.S. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents II. The variability of phase response curves. J. Comp. Physiol. 106: 253-266 (1976a).

Daan, S. y Pittendrigh, C.S. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents III. Heavy water and constant light: homeostasis of -- frequency?. J. Comp. Physiol. 106: 267-290 (1976b).

Davison, A.N. y Dobbing, J. Myelination as a vulnerable period in brain development. Brit. Med. Bull. 22: 40-44 (1966).

Díaz-Cintra, S., Cintra, L., Kemper, T., Resnick, O. y Morgane, P. J. Nucleus raphe dorsalis: a morphometric Golgi study in rats of three age groups. Brain Res., 207: 1-16 (1981a).

Díaz-Cintra, S., Cintra, L., Kemper, T., Resnick O. y Morgane, P.J. 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 (1981b)

Díaz-Cintra, S., Cintra., L. Kemper, T., Resnick, O. y Morgane P.J. 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 (1984).

Dobbing, J. Undernutrition and the developing -- brain: The use of animal models to elucidate the human problem. En: Chemistry and Brain Development Paoletti R. y Davison, A. (Eds.). Plenum Press -- New York (1971) pp 399-411.

Dobbing, J., Hopewell, J.W. y Lynch, A. Vulnerability of developing brain: VII Permanent deficit of neurons in cerebral and cerebellar cortex following early mild undernutrition. Exp. Neurol. 32: 439-447 (1971).

Dobbing, J. y Sands, J. Quantitative growth and development of human brain. Arch. Dis. Child. 48: 757-767 (1973).

Dobbing, J. y Sands, J. Maternal nutrition and neurological development. En: Ontogenesis of the Brain. Jilek, J. y Trojan, S. (Eds.) Prague. (1974) pp. 167-172.

Dobbing, J. y Smart, J.L. Vulnerability of developing brain and behaviour. Br. Med. Bull. 30: 164-168 (1974).

Drucker-Colín, R. Endogenous sleep peptides. En: Psychopharmacology of sleep. Wheatley, D. (Ed.) Raven Press, New York, (1981), pp. 53-72.

Drucker-Colín, R.R., Shkurovich, M., Ugartechea, J.C., Domínguez, J. y Rojas-Ramírez, J.A. Sleep patterns in malnutrition. Proceedings, 16th Annual Meeting, Society for the Psychophysiological study of sleep. Cincinnati, USA, Abstracts, p. 95 (1976).

Dyson, S.E. y Jones, D.G. Undernutrition and the developing nervous system. Prog. Neurobiol. 7: 171-196 (1976).

Fish, I. y Winick, M. Effect of malnutrition on regional growth of developing rat brain. Exp. Neurol. 25: 534-540 (1969).

Forbes, W.B., Morgane, P.J., Stern, W.C., Tracy, C. y Resnick, O. Sleep behavior of rats malnourished during development. En: Sleep Research, Chase, M., Mitler, M. y Walter, P. (Eds.) Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA, Los Angeles, USA. p. 169 (1976).

Forbes, W.B., Tracy, C., Resnick, O. and Morgane, P.J. Effects of maternal dietary protein restriction on growth of the brain and body in the rat. Brain Res. Bull., 2: 131-135 (1977a).

Forbes, W.B., Tracy, C.A., Resnick, O. y Morgane, P.J. Effect of protein malnutrition during development on sleep behavior of rats. Exp. Neurol. 57: 440-450 (1977b).

Fuentes-Pardo, B. y Ortega, E.V. El empleo de las matemáticas en el estudio de los ritmos biológicos. I. El Periodograma. Bol., Estud. Méd. Biol., Méx., 30: 217-224 (1979).

Gramsbergen, A. The development of the EEG in -- the rat. Develop. Psychobiol., 9: 501-515 (1976a).

Gramsbergen, A. EEG development in normal and -- undernourished rats. Brain Res., 105: 287-308 (1976b).

Groos, G., The physiological organization of the circadian sleep-wake cycle. En: Sleep Mechanisms. Borbély, A y Valatx, J.L. (Eds.) Springer-Verlag, Berlin, (1984), pp. 241-257.

Hagino, N., Yamaoka, S. Role of biorhythm of sleep and wakefulness in the periodicity of gonadotropin secretion in the baboon (non-human primate). En: Biological Rhythms in Neuroendocrine Activity. Kawakami, M. (Ed.) Igaku Shoin; Tokio (1974) pp. 326-337.

Hagino, N., Nakamoto, O., Saito, H. y King, R.E. Effect of lighting on maturation of neural elements controlling biorhythm of sleep, wakefulness and paradoxical sleep in rats. Brain Res., 166: 359-368 (1979).

Jacobs, B.L., y McGinty, D.J. Effects of food deprivation on sleep and wakefulness in the rat, Exp. Neurol., 30: 212-222 (1971).

Jacobson, S. Sequence of myelination in the brain of the albino rat. A. cerebral cortex, thalamus and related structures. J. Comp. Neurol., 121: 5-29 (1963).

Jalowiec, J.E., Chisholm, J.A., Forbes, W.B., Morgane, P.J. y Resnick, O. Feeding and drinking in rats maintained on a low protein diet. Brain Res. Bull., 2: 223-229 (1977).

Jones, D.G. The vulnerability of the brain to undernutrition. Sci. Prog. Oxf., 63: 483-502 (1976).

Jouvet-Mounier, D., Astic, L. y Lacote, D. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month. Develop. Psychobiol., 2: 216-239 (1970).



- Kafka, M.S. Central nervous system control of mammalian circadian rhythms. Symposium presented by the Am. Physiol. Soc. at the 66th Annual Meeting of the Federation of Am. Soc. for Exp. Biol., New Orleans, Louisiana, (1982). Federation Proc. 42: 2782, (1983).
- Kawakami, M., Yamaoka, S. y Yamaguchi, T. Influence of light and hormones upon circadian rhythm of EEG slow wave and paradoxical sleep. En: Advances in Climatic Physiology. Itho, S., Ogata, K. y Yoshimura, H. (Eds.) Igaku Shoin; Tokio (1972).
- Leathwood, P.D., Busch, M.S., Berent, C.D. y Valatx, J.L. Paradoxical sleep and avoidance learning of swiss white mice after early undernutrition by raising in large litters. Experientia 30: 1428 (1974).
- Leuba, G. y Rabinowicz, Th. Long-term effects of postnatal undernutrition and maternal malnutrition of mouse cerebral cortex. I. Cellular densities, cortical volume and total numbers of cells. Exp. Brain Res. 37: 283-298 (1979a).
- Leuba, G. y Rabinowicz, Th. Long-term effects of postnatal undernutrition and maternal malnutrition on mouse cerebral cortex. II. Evolution of dendritic branchings and spines in the visual region. Exp. Brain Res. 37: 299-308 (1979b).
- McGinty, D.J. y Drucker-Colin, R.R. Sleep mechanisms: biology and control of REM sleep. International Review of Neurobiology 23: 391-436 (1982).
- Miller, M., Hasson, R. y Resnick, O. Availability of phenylalanine and tyrosine for brain norepinephrine synthesis in developmentally protein malnourished rats. Exp. Neurol. 77: 163-178 (1982).
- Mitler, M.M., Lund R., Sokolove, P.G., Pittendrigh, C.S. y Dement, W.C. Sleep and activity rhythms in mice: a description of circadian patterns and unexpected disruptions in sleep. Brain Res. 131: 129-145. (1977).
- Moore, R. Y. y Lenn, N.J. A retinohypothalamic projection in the rat. J. Comp. Neurol. 146: 1-14 (1972).



- Morgane, P.J., Miller, M., Kemper, T., Stern, W.C., Forbes, W., Hall, R., Bronzino, J., Kissane, J., Hawrylewicz, E. y Resnick, O. The effects of protein malnutrition on the developing central nervous system in the rat. Neurosci. Biobehav. Rev. 2: 137-230 (1978).
- Morgane, P.J., Kemper, T., Cintra, L. y Díaz-Cintra, S. Out-of-phase development of dendritic spines in locus coeruleus and nucleus raphe dorsalis in rats of three age groups. Dev. Brain Res., 4: 487-490 (1982).
- Nagamura, N. e Iwahara, S. An ontogenetic study of electrical activities in the cerebral cortex of the albino rat. Psychological Reports 23: 667-670 (1968).
- Pellegrino, L.J., Pellegrino, A.S. y Cushman, A.J. A stereotaxic atlas of the rat brain. Plenum Press, New York, London, (1979).
- Pittendrigh, C. S. On the mechanism of the entrainment of a circadian rhythm by light cycles. En: Circadian clocks. Aschoff, J. (Ed.) North Holland, Amsterdam, (1965), pp. 277-297.
- Pittendrigh, C.S. y Daan, S. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. I. The stability and lability of spontaneous frequency. J. Comp. Physiol. 106: 223-252 (1976a).
- Pittendrigh, C.S. y Daan, S. A functional analysis - of circadian pacemakers in nocturnal rodents. IV. Entrainment: pacemaker as clock. J. Comp. Physiol., 106: 291-331 (1976b).
- Pittendrigh, C.S. y Daan, S. A functional analysis - of circadian pacemakers in nocturnal rodents V. Pacemaker structure: a clock for all seasons. J. Comp. Physiol., 106: 333-355 (1976c).
- Poliakov, G.I. Some results of research into the development of the neural structure of the cortical ends of the analyzers in man. J. Comp. Neurol. 117: 197-212 (1961).
- Resnick, O., Miller, M., Forbes, W., Hall, R., Kemper, T., Bronzino, J. y Morgane P.J. Developmental protein malnutrition: Influences on the central nervous system of the rat. Neurosci. Biobehav. Rev., 3: 233-246 (1979).

Resnick, O., Morgane, P.J. Hasson, R. y Miller, M. Overt and Hidden forms of chronic malnutrition in the rat and their relevance to man. Neurosci. Biobehav. Rev. 6: 55-75 (1982).

Ritcher, C.P. Biological clocks in medicine and psychiatry. Thomas, (Ed.) Springfield, IL. (1965).

Rojas Ramirez, J.A. y Posadas, A.A. Ciclo sueño-vigilia en ratas sometidas a períodos de deficiencia nutricional postdestete. Bol. Estud. Méd. Biol. Méx., 29: p. 237 (1977).

Rosenberg, R.S., Zepelin, H. y Rechtschaffen, A. -- Sleep in young and old rats. J. Gerontol., 34: 525-532 (1979).

Rusak, B. y Zucker, I. Neural regulation of circadian rhythms. Physiol. Rev. 59: 449-526 (1979).

Salas, M., Rufz, C., Torrero, C. y Pulido, S. Neonatal food restriction: its effects on the sleep cycles and vigil behavior of adult rats. Bol. Estud. Méd. Biol., Méx. 32: 209-215 (1983).

Sobotka, T.J., Cook, M.P. y Brodie, R.E. Neonatal malnutrition: neurochemical, hormonal and behavioral manifestations. Brain Res., 65: 443-457 (1974).

Stern, W.C., Forbes, W.B., Resnick, O. y Morgane, P.J. Seizure susceptibility and brain amine levels following protein malnutrition during development in the rat. Brain Res., 79: 375-384 (1974).

Stern, W.C., Miller, M., Forbes, W.B., Morgane, P.J. y Resnick, O. Ontogeny of the levels of biogenic amines in various parts of the brain and the peripheral tissues in normal and protein malnourished rats. Exp. Neurol., 49: 314-326 (1975).

Sugita, N. Comparative studies on the growth of the cerebral cortex VII. On the influence of starvation at an early age upon the development of the cerebral cortex. Albino rat. J. Comp. Neurol., 29: 177-240, (1918).

Underwood, H. y Groos, G. Vertebrate circadian rhythms: retinal and extraretinal photoreception. Experientia, 38: 1013-1021 (1982).

Van Gool, W.A. y Mirmiran, M. Age-related changes in the sleep pattern of male adult rats. Brain Res. 279: 394-398 (1983).

Wiggins, R.C. y Fuller, G.N. Relative synthesis of myelin in different brain regions of postnatally undernourished rats. Brain Res., 162: 103-112 (1979).

Winick, M. Normal cellular growth of the brain. En: Malnutrition and brain development. Oxford, University Press, New York, (1976a), pp. 35-62.

Winick, M. Nutrition and cellular growth of the brain. En: Malnutrition and brain development. Oxford, University Press, New York (1976b) pp. 63-97.

Winick, M. y Rosso, P. Effects of malnutrition on brain development. En: Biology of Brain Dysfunction. Gaull, G.E. (Ed.). Plenum Press, New York, (1973) pp. 301-317.