



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**EFFECTO DE LA INGESTA CRÓNICA  
DE LITIO SOBRE LA ARQUITECTURA  
DEL RITMO CIRCADIANO DE  
ACTIVIDAD LOCOMOTRIZ Y DEL  
SUEÑO EN EL JERBO MONGOLIANO**  
*Meriones unguiculatus*

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
BIÓLOGA**

**P R E S E N T A:**

**CINTHIA ROCÍO JUÁREZ TAPIA**

**TUTOR**

**DR. MANUEL MIRANDA ANAYA**



**2007**



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.

## Hoja de datos de Jurado

1. Datos del alumno

Juárez  
Tapia  
Cinthia Rocío  
56 33 85 45  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Ciencias  
Biología  
097146603

2. Datos del tutor

Doctor  
Manuel  
Miranda  
Anaya

3. Datos del sinodal 1

Doctor  
León Federico  
Cintra  
McGlone

4. Datos del sinodal 2

Doctor  
Fructuoso  
Ayala  
Guerrero

5. Datos del sinodal 3

Doctor  
René de Jesús  
Cárdenas  
Vázquez

6. Datos del sinodal 4

M en C  
Enrique  
Moreno  
Saenz

7. Datos del trabajo escrito

Efecto de la ingesta crónica de litio sobre la arquitectura del ritmo circadiano de actividad locomotriz y del sueño en el jerbo mongoliano *Meriones unguiculatus*  
86 p  
2007

*“El sentido del existir humano es la temporalidad”*  
M. Heidegger

DEDICATORIA.

A mis padres:

Adolfo Juárez Peña  
Roció Tapia Olvera

Por todo su apoyo, amor y por ser un gran ejemplo para mi.

## AGRADECIMIENTOS

Después de un día pleno de lluvia, buena compañía (Dave y Alan) y con el Gizmo ronroneando a mi lado...

Con todo mi amor a mi papá, por todo su apoyo y paciencia.

A mi mamá por todo su amor y comprensión, sin menoscabar su apoyo.

A mis hermanos: Adolfo, por ser gran ejemplo de constancia y dedicación y Eric, por ser lo que es.

A mi cómplice, Dave, por estar y ser, por creer en mi, por su energía, paciencia, amistad, rock y sobre todo por mucho love (The impossible is posible tonight. Believe in me as I believe in you, tonight... *tmqa*).

A mi hermano del alma, Andrés J., por estar siempre, siempre conmigo.

A mi hermanita, Vanesa J., por crecer juntas y llegar hasta donde hemos querido.

A mi tío Andrés J. ("el profe") que con su vida motiva la mía.

A la familia Castañón-Chalico (con un agradecimiento muy especial a Javier y al Dr. Fernando) por ser gran muestra de amor, comunión, grandes amigos, por los buenos momentos y por regalarme a Nixie.

A Mayra P. por estar siempre al pendiente de mi y por todo su cariño.

A mis amigochas que siempre han estado en las buenas y en las malas, jalando siempre hacia adelante: Elena y sus niños hermosos: TT y Brux, por su buena vibra y grata compañía.

A "los gamborimbos" (Javier, Homero, Etienne, y con muchas gotas de lluvia a Rubén), por su gran amistad.

A la banda de ciencias: Hugo, Rubens y Tona, por tratar de arreglar juntos el mundo.

A la bada del taller de ritmos biológicos por compartir el gusto.

A la banda de amigos físicos y matemáticos ("los macacos") por todo el buen coto y buena vibra.

A la gran banda y familia de la balbuena: Rizos, Alan, Petus, Genarione, Luis, por adoptarme y tener siempre la pura onda. Muy fuertemente a "los guajazos" (Pooh, Mirsha, Chark y Magos) por todo el buen rock y gran corazón.

Al rock chido y forever del "Ed", a cada uno de sus especiales integrantes (Dave, Javier, Uriel, Rizos).

De manera muy afectiva a Gabriel M., por absolutamente todas las buenas charlas y estar en los malos momentos, empujándome siempre hacia arriba.

Muchas personitas han sido parte directa e indirectamente de este logro, algunas ya no están pero siguen siendo parte de esto.

Agradezco fuertemente a mí querido asesor, Dr. Manuel Miranda, por todo su apoyo, ánimo y estar en todo momento brindándome sus conocimientos; por todas las charlas, consejos y los viajes a Juriquilla.

A la Dra. Pilar Durán por su apoyo invaluable y orientación en este trabajo, por su amistad y por su hospitalidad durante las visitas a Juriquilla.

Al Dr. León-Cintra por toda su experiencia y apoyo durante la realización de este trabajo.

Al maestro Enrique Saenz por su gran ayuda y enseñanzas.

Al Dr. Rene Cárdenas por su ayuda durante los experimentos.

A la comisión revisora por todos sus comentarios y correcciones a este trabajo.

Al laboratorio de Fisiología Animal, al Bioterio de la Facultad de Ciencias y al laboratorio de EEG y Cronobiología del Instituto de Neurobiología en Juriquilla, Oro., por el espacio y apoyo brindados.





1. RESUMEN .....	3
2. INTRODUCCIÓN	
2.1 Ritmos biológicos.....	4
- Importancia de la cronobiología en las ciencias de la salud.....	6
- Características generales de los ritmos circadianos.....	8
- Libre curso.....	8
- Sincronización.....	9
- Regla de Aschoff.....	11
- Post-efectos.....	13
- Compensación de la temperatura.....	12
- El acoplamiento de osciladores.....	12
- Organización del sistema circadiano en mamíferos.....	14
- Biología molecular del reloj circadiano en mamíferos.....	15
- Actividad locomotriz.....	17
- El ciclo sueño-vigilia.....	18
- Fármacos que modifican el periodo del ritmo circadiano (litio).....	24
- Trastorno Bipolar.....	26
3. ANTECEDENTES GENERALES.....	27
- El jerbo como posible modelo de estudio de manía.....	28
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
5.HIPÓTESIS.....	31

6. OBJETIVO GENERAL.....	31
- Específicos.....	32
7. MATERIAL Y METODO.....	32
- Obtención y mantenimiento de animales.....	32
- Registro de actividad locomotriz.....	32
- Registro de ciclo sueño-vigilia.....	34
8. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	35
- Análisis de datos.....	37
9.RESULTADOS.....	38
- Actividad locomotriz.....	38
- Ritmos ultradianos.....	50
- Consumo de litio.....	53
- Registros de sueño.....	55
10. DISCUSION .....	61
11.CONCLUSIONES.....	70
12.APENDICE.....	71
13.BIBLIOGRAFIA.....	73

## RESUMEN

El tratamiento con litio ha demostrado tener efectos eficaces en trastornos afectivos, principalmente en el trastorno bipolar, el cual es una enfermedad estrechamente relacionada con alteraciones en la regulación circadiana y que se caracteriza por presentar episodios de manía y de depresión además de tener variantes entre género. El jerbo de Mongolia *Meriones unguiculatus*, se caracteriza por ser un animal que presenta brotes dispersos de actividad locomotriz a lo largo de todo el día, lo cual podría considerarse como un estado de manía en este animal. En el presente trabajo se estudia la forma en que la organización circadiana y ultradiana del ritmo de actividad en el jerbo, se ve afectada por el tratamiento con el litio. También se hizo un estudio preliminar del efecto que tiene el tratamiento con LiCl a largo plazo sobre el ciclo sueño-vigilia y la caracterización de sus distintas fases mediante criterios electrográficos. Los resultados obtenidos en jerbos en libre curso y tratados con LiCl indican que el periodo circadiano de actividad locomotriz se incrementa en machos y la actividad se alarga. En los jerbos hembras se acorta y la actividad se alarga durante los días 11-20 de consumo de LiCl. La frecuencia de los ritmos ultradianos cambia tanto en machos como en hembras; en los machos predominan ciclos de 3 horas, mientras que en las hembras se presentan frecuencias de 8 horas después de 30 días de consumo de LiCl. Por otra parte, tanto machos como hembras presentan un cambio en la fase de inicio de actividad respecto al ciclo de luz-oscuridad después del tratamiento con LiCl. Los machos consumieron más LiCl que las hembras lo que podría ser causa de las diferencias observadas. En relación al ciclo sueño-vigilia, los jerbos son organismos que tienen un patrón policíclico; el consumo de LiCl tendió a aumentar la fase de SOL, pero sin diferencias significativas y se presentó una distribución bimodal de las distintas etapas del sueño.

## INTRODUCCIÓN

### Ritmos biológicos

El tiempo, según la física clásica, es una magnitud absoluta; mientras que la teoría de la relatividad considera que el tiempo depende del sistema de referencia en el que se encuentre inmerso. Es un hecho que poder definir y abstraer el concepto de tiempo no es sencillo, sin embargo existe y forma parte de la vida y ha sido tan importante que a lo largo de las civilizaciones se han llevado a cabo importantes contribuciones para su medición.

Los organismos vivos son capaces de “medir” el transcurso del tiempo, la importancia de poder percatarse del paso del tiempo es una respuesta ante los cambios cíclicos que se dan en el medio ambiente físico y biótico; de tal forma que se llevaban a cabo procesos periódicos que rigen la vida a lo largo del tiempo y que comprenden funciones biológicas vitales. Esta periodicidad se conoce con el nombre de ritmo biológico. La función adaptativa de los ritmos biológicos permite a los organismos presentar una conducta anticipatoria a los cambios del medio ambiente, otorgándoles la capacidad de afrontarlos o hasta incluso beneficiarse de esta anticipación.

Para el estudio de los ritmos biológicos se emplean cuatro parámetros principales: periodo o frecuencia, amplitud, fase y mesor. El periodo se refiere a la duración del lapso en el que se presenta un acontecimiento y es denominado por medio de la letra griega tau ( $\tau$ ). La frecuencia, se refiere al número de veces con el cual se presenta un ritmo en un intervalo de tiempo. La amplitud se refiere a la magnitud de la variación del ritmo, y se estima por medio del valor máximo (cresta) al mínimo (valle) del ciclo. La fase es el valor instantáneo de una función periódica en un momento dado y es denominada por medio de la letra griega tetha ( $\varphi$ ); el evento característico que determina la fase, se le conoce como

marcador de fase y el ángulo de fase ( $\Psi$ ) se refiere a la relación temporal entre la fase de dos o más variables. Finalmente, el mesor se refiere al promedio de todos los valores observados en un ciclo (Gruart et al., 2002). La estructura de un ritmo presenta una etapa de actividad conocida como alpha ( $\alpha$ ) y otra etapa de reposo conocida como rho ( $\rho$ ).

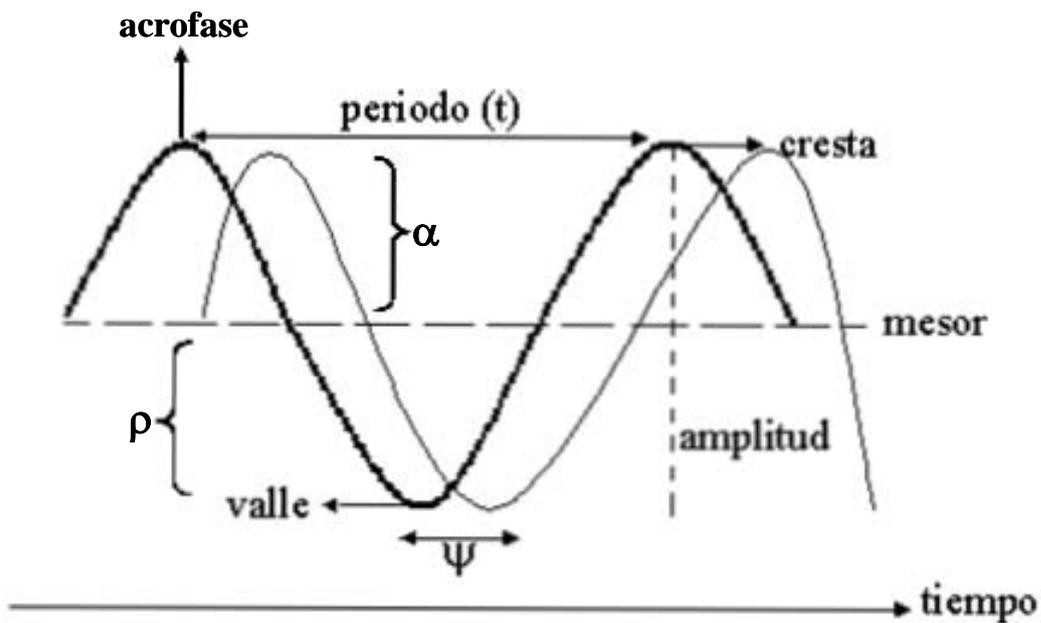


Figura 1. Parámetros que caracterizan a un ritmo biológico.

Los ritmos biológicos son clasificados de acuerdo a su frecuencia con referencia a un ciclo de 24 horas. Así los ritmos que se presentan una vez al día, se conocen como circadianos, termino acuñado por Halberg, del latín circa = cercano a, y diano = día (Halberg et al, 2003). Aquellos ritmos que se presentan varias veces en un día, es decir que son de frecuencia alta respecto a las 24 horas (periodos menores a 20 horas), son conocidos como ultradianos, y aquellos que requieren varios días para completar un ciclo, son conocidos como infradianos (periodos mayores de 30 horas).

Los ritmos ultradianos, varían su frecuencia según el estado interno y las condiciones externas y parecen estar ligados en su mayoría, a fenómenos clásicos de retroalimentación metabólica (Sansivens, 1989).

Los ritmos circadianos se presentan debido a la rotación de la tierra, que tiene una duración de 24 horas; como ejemplo podemos mencionar el ciclo de sueño-vigilia en los humanos, el cual depende de manera normal del fotoperiodo ocasionado por el ciclo del día y la noche.

En cuanto a los ritmos infradianos, éstos están sujetos principalmente a los fenómenos desencadenados por el movimiento de translación de la tierra y que pueden tener como base temporal semanas, meses y/o años. Por ejemplo, existe la hibernación y/o la migración debido a los cambios estacionales a lo largo del año (ritmos circanuales) sin embargo, también el ciclo lunar sincroniza algunos ritmos como ciclos reproductivos (Aschoff, 1981).

### **Importancia de la cronobiología en las ciencias de la salud**

La cronobiología es la ciencia que se encarga del estudio de los ritmos biológicos, abarcando fenómenos desde moleculares hasta conductuales; ha llegado a ser una herramienta dentro de las ciencias de la salud, estableciéndose así ramas de la cronobiología como la cronoterapia, cronofarmacología, cronopatología, etc. Las relaciones mutuas entre los ritmos biológicos y los fármacos en el organismo constituyen el objeto de la cronofarmacología (Sansivens, 1989). Se denomina cronofarmacología a la variación en el tiempo de parámetros farmacocinéticos de un medicamento (concentración máxima en plasma, tiempo para alcanzar dicha concentración, vida media, área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo, depuración). La cronostesia corresponde a las variaciones en el tiempo de la susceptibilidad de un sistema ante un

medicamento (Aguilar-Roblero, 1993). Por lo tanto, para poder conocer la influencia que los fármacos tienen sobre el organismo, es preciso tener conocimiento de su fisiología, pues las variaciones rítmicas metabólicas dependen a su vez de diversas circunstancias conductuales, de edad e incluso entre machos y hembras.

Puesto que un organismo es un sistema variable, el momento del día y duración en que se administra un fármaco influye en su absorción, metabolismo, excreción, acciones colaterales, duración de sus efectos y toxicidad, así como en su poder terapéutico o eficacia (Sansivens, 1989).

Se sabe que la desincronización de los ritmos puede ser causa de enfermedad; así pues, si nuevamente pensamos que un organismo es un sistema variable, que consta de varios ritmos biológicos que pueden ser ultradianos, circadianos e infradianos y si alguno de ellos cambia su frecuencia o su fase, se produce una alteración que podría deberse a un desacoplamiento en distintos niveles del funcionamiento del reloj biológico, como puede ser el caso también de los trastornos de los ritmos circadianos que surgen durante el envejecimiento (Yamazaki et al, 2002).

A diferencia de los mecanismos de regulación homeostáticos cuyas alteraciones se acompañan de graves trastornos e incluso la muerte, las alteraciones de los mecanismos de regulación temporal (llamados cronostáticos) producen trastornos menos aparentes, aunque no menos graves. Sin embargo, no hay que olvidar que los relojes biológicos no sólo se encargan de los mecanismos cronostáticos, también participan en la medición del tiempo de los ciclos orgánicos, como por ejemplo la estimación de la longitud del fotoperiodo ambiental, la orientación espacial guiada por la posición de las estrellas, los procesos cognoscitivos relacionados con la medición del tiempo, etc. En general, los relojes biológicos son de gran importancia en aquellos procesos orientados a la adaptación del individuo a su nicho temporal (Aguilar-Roblero, 1993).

## **Características generales de los ritmos circadianos**

Los primeros hallazgos sobre la existencia de los ritmos circadianos, fueron obtenidos en plantas por el astrónomo Jean Jacques d'Ortus de Mairan en 1729. Es con esta observación que comienzan a plantearse las características para definir un ritmo circadiano. Posteriormente y con la ampliación del conocimiento, se llegó a saber de la existencia del reloj biológico, llamado así porque se encarga de la medición del tiempo.

Las características principales de un ritmo circadiano son:

1. Es endógeno, es decir, que el ritmo persiste aún sin la presencia de señales ambientales cíclicas y oscila con un periodo cercano a las 24 hs.
2. Tiene mecanismos que compensan los cambios ambientales de temperatura.
3. Son capaces de sincronizarse a los ritmos ambientales geofísicos, el principal es el de luz-oscuridad y de temperatura.

La endogeneidad de los ritmos está dada por la índole genética que controla el reloj, por lo tanto, los ritmos poseen una base genética (Ko y Takahashi, 2006) como se mencionara adelante con más detalle.

## **Libre curso**

La ritmicidad biológica se basa en el hecho de que en condiciones de aislamiento de señales ambientales, la ritmicidad biológica persiste con una ligera pero significativa variación en el periodo que la caracteriza en presencia de las señales ambientales. Esta variación de las 24 horas indica que el ritmo observado no está determinado por señales relacionadas con la rotación de la tierra (Aguilar-Roblero, 1993).

El fenómeno de libre curso (*free running*) también conocido como oscilación espontánea se denomina con la letra griega tau ( $\tau$ ). El libre curso se presenta cuando se

somete a los organismos a condiciones constantes, sobre todo de luz y temperatura y se puede observar que el periodo de los ritmos endógenos se desvía ligeramente del que presentan en condiciones naturales. El libre curso tiene pequeñas variaciones entre individuos de una especie, pero diferencias significativas con respecto a los individuos de otras especies (Aschoff, 1981).

### **Sincronización**

Los factores ambientales actúan como sincronizadores biológicos, ajustando la periodicidad del reloj circadiano; evidencia de esto es que la ritmicidad de los organismos es igual o parecida a la de los ciclos ambientales. Cualquier elemento o factor capaz de sincronizar un ritmo biológico es conocido como *zeitgeber* (vocablo alemán que significa dador de tiempo) o también conocido como sincronizador. El principal sincronizador ambiental es el ciclo de luz-oscuridad ocasionado por el fenómeno geofísico de rotación de la tierra.

Un oscilador biológico ( $\omega$ ) que se encuentra en libre curso puede ser sincronizado por un *zeitgeber* ( $z$ ), con diferente pero similar periodo ( $T$ ). Durante la sincronización ambiental, los relojes biológicos ajustan su periodo de oscilación  $\tau$  al periodo del ritmo ambiental  $T$ , de tal forma que el periodo del ritmo sincronizado  $\tau^* = T$ , además se establece una relación o ángulo de fase ( $\Psi$ ) constante entre la fase del ritmo endógeno y la fase del ritmo ambiental, la cual depende de la intensidad del estímulo sincronizador y la relación entre  $\tau$  y  $T$ ; de tal forma que para una intensidad determinada del sincronizador, el principal determinante es la relación  $\tau$ ,  $T$ , cuando  $\tau < T$  el ritmo endógeno precede al ambiental ( $\Psi$  es positiva), mientras que cuando  $\tau > T$  el ritmo endógeno sigue al ambiental ( $\Psi$  es negativa). En otras palabras, para que un estímulo pueda sincronizar un ritmo circadiano, este debe de re-iniciar la fase del marcapaso en una cantidad que corrija la

diferencia entre el periodo de la señal ambiental y el periodo del marcapaso, es decir debe ajustar la fase y el periodo del marcapaso a las del ciclo ambiental, ya que de otra forma el marcapaso permanecería en oscilación espontánea (Pittendrigh, 1981).

La sincronización tiene importancia adaptativa, pues confiere a los organismos la capacidad de ajustar sus funciones según los cambios rítmicos ambientales. Además, de que gracias a este mecanismo, muchas especies adquieren un nicho temporal que complementa su nicho espacial; de esta manera los mamíferos pueden ser nocturnos, diurnos o crepusculares, o bien pueden limitar su actividad a tiempos determinados del día (Salazar-Juárez et al, 2006).

Pueden presentarse dos tipos de sincronización: paramétrica y no paramétrica. La paramétrica se refiere a la que es determinada por la exposición constante de luz. La no paramétrica se refiere a la sincronización por pulsos de luz.

Además de sincronizar a los ritmos, la luz puede influir en la fase de los mismos, la fase viene determinada por el momento de intervención de la señal y por su duración, sin embargo, no se estabiliza inmediatamente, sino hasta después de varios ciclos de transición, cuyo periodo es mas largo que el de los ciclos estables si la aparición de la señal se da durante la fase diurna del ciclo, o mas corto si la señal esta dada durante la mitad o el final de fase nocturna. Estos ciclos de transición reciben el nombre de transitorios y han llevado a proponer una dinámica basada en el acoplamiento entre osciladores, incluso para un mismo ritmo (Sansivens, 1989).

Es importante comentar que a pesar de que la luz es el sincronizador más fuerte, no es el único; otros factores capaces de sincronizar a los ritmos son la temperatura, el sonido, la disponibilidad de alimento, los fármacos y hasta factores de convivencia social (Aguilar-Roblero, 1993). En algunas condiciones, los estímulos sincronizadores pueden generar una aparente sincronización del organismo a su ambiente debido a que el estímulo actúa

directamente sobre los efectores del reloj biológico pero sin afectarlo directamente a él, (Salazar-Juárez et al, 2006). Los estímulos sincronizadores pueden afectar al organismo sin necesidad de actuar sobre los osciladores biológicos, en estas circunstancias el estímulo actuaría directamente sobre los sistemas efectores de la ritmicidad manifiesta; tal fenómeno fue nombrado por Aschoff como “enmascaramiento” y se caracteriza porque cuando el ritmo enmascarado se libera a condiciones de oscilación espontánea, la fase y el periodo del ritmo que se está estudiando, se predicen por las condiciones del oscilador previas a la presencia del estímulo ambiental que produjo el enmascaramiento (Aguilar-Roblero, 1993).

### **Regla de Aschoff**

Propuesta en 1960 por Jürgen Aschoff, se refiere al efecto que tiene la intensidad de la luz sobre el libre curso de los organismos, dependiendo de si éstos son diurnos o nocturnos. Los animales diurnos, en condiciones constantes de luz acortan el periodo de su ritmo y los organismos nocturnos lo alargan. Además, la relación de actividad- reposo aumenta en animales diurnos y disminuye en nocturnos. Una alta intensidad de luz también puede ocasionar arritmia y parece ser más evidente el efecto en mamíferos nocturnos (Aschoff, 1981).

La exposición de organismos o diversas especies a luz continua y brillante resulta en la desorganización progresiva de la ritmicidad, que puede conducir a patrones arrítmicos de conducta o bien a la descomposición de la ritmicidad circádica en elementos ultradianos (Aguilar-Roblero, 1993).

### **Post-efectos**

Se refiere a cuando el libre curso de un organismo se ve influenciado por las características ambientales del ritmo al cual se encontraba anteriormente (historia previa). Los post-efectos pueden ser efectos de la longitud del fotoperiodo, efectos del periodo del sincronizador y/o efectos de la dirección de los transitorios hacia el estado estable (Aguilar-Roblero, 1993).

### **Compensación de la temperatura**

Los relojes biológicos son capaces de manejar los efectos que pudieran ser ocasionados por los cambios de temperatura ambiental. En los procesos químicos y biológicos se define el coeficiente de temperatura como  $Q_{10}$  como el factor de aumento de la velocidad del proceso cuando se aumenta la temperatura en  $10^{\circ}\text{C}$ . El periodo de los ritmos circadianos casi no se altera al variar la temperatura entre ciertos límites, es decir que el  $Q_{10}$  es muy cercano a 1, (Sansivens, 1989). El fenómeno fue observado originalmente por Pittendrigh en el ritmo de eclosión de la mosca de la fruta *Drosophila*, y llegó a la conclusión de que la compensación de temperatura permite que la medición del tiempo por los organismos pueda realizarse con precisión en ciclos sucesivos, sin importar los cambios térmicos ambientales que pudieran ocurrir entre éstos (Aguilar-Roblero, 1993).

### **El acoplamiento de osciladores**

El acoplamiento es el proceso a través del cual se mantiene el funcionamiento coordinado de los distintos osciladores circadianos del organismo, gracias al ajuste del periodo y la fase entre los distintos osciladores que de otra forma podrían poseer distintos periodos. (Pittendrigh, 1981). El funcionamiento óptimo en el sistema circadiano resulta de la integración de información entre los distintos osciladores en el sistema (Granados-Fuentes

et al, 1997). Gracias a la investigación realizada por gran variedad de investigadores en casi tres décadas, es que se ha podido sugerir que los ritmos circadianos en un organismo son generados por más de un oscilador. Una evidencia fuerte de tal afirmación es aquella obtenida en experimentos donde se lesiona un oscilador circadiano y persisten otros ritmos, por ejemplo, Lu y colegas lesionaron una eferente del núcleo supraquiasmático, la subparaventricular dSPZ del cerebro de ratas y observaron que tal lesión causa una reducción del 70% de la amplitud del ritmo circadiano de la temperatura corporal pero no había efectos sobre el ritmo del ciclo sueño-vigilia (Saper et al, 2005). Otra evidencia es la desincronización interna y la partición (*splitting*) del ritmo de actividad (Pittendrigh, 1981); así como también se ha demostrado por la capacidad de presentar oscilaciones circadianas del gen *Per*, en tejidos como hígado, pulmón, músculo, cornea, pineal etc, en condiciones *in vitro*, (Yamazaki et al, 2000).

Cuando existe falta de acoplamiento entre osciladores, se presenta una desincronización interna, donde diferentes parámetros rítmicos exhiben sus propios periodos circadianos y en la que también se pierde la relación de fase entre ellos. Pittendrigh observó que cuando un organismo es sometido a condiciones constantes de luz brillante por intervalos de tiempo prolongados, ocurre la partición del ritmo o “*splitting*”. En la partición del ritmo, inicialmente se observa que cada uno de los componentes de la fracción alfa presenta un periodo diferente, además estos componentes pueden o no establecer relaciones de fase constante. Tal fenómeno ha sido entendido como un desacoplamiento de diferentes osciladores involucrados en la regulación de un mismo parámetro (Pittendrigh, 1981).

El sistema circadiano se organiza por medio de múltiples osciladores, que pueden ser desde células individuales o partes de ellas, hasta grupos de células. El acoplamiento entre osciladores suele ser mediante la influencia neuroendocrina de un oscilador que funge como marcapasos, el cual dicta periodo y la fase al resto de osciladores, como es el caso

del núcleo supraquiasmático en los mamíferos. Cuando los osciladores se desacoplan entre sí, se puede llegar a producir una variedad de respuestas que incluyen periodos inestables hasta que un ritmo circadiano pueda descomponerse en ritmos ultradianos.

### **Organización del sistema circadiano en mamíferos**

El sistema circadiano está constituido por tres componentes: los receptores sensoriales y vías aferentes al marcapasos, las cuales permiten el establecimiento del proceso de sincronización; los elementos osciladores, los cuales se encargan de la medición del tiempo a través de la generación de fluctuaciones rítmicas; y finalmente las vías eferentes que se encargan de regular el proceso de transmisión de la ritmicidad a los sistemas efectores. Los mamíferos, además de tener la influencia de los factores ambientales sobre sus ritmos biológicos, también se ven afectados por los estímulos sociales (Aschoff, 1981).

El principal marcapasos en los mamíferos es el núcleo supraquiasmático (NSQ) y se encuentra conectado a células contenidas exclusivamente en la retina (Dunlap, 2004). La información que proporciona la luz al núcleo supraquiasmático, es transducida por las células ganglionares W en la retina. Una vez efectuado este proceso, el NSQ recibe la información lumínica vía colateral en el nervio óptico a través del tracto retinohipotalámico. La función del NSQ fue descubierta cuando se identificó al hipotálamo como el centro “gobernador” en donde se realizan varias funciones cerebrales homeostáticas y conductuales. El sistema circadiano de los mamíferos se organiza en una jerarquía de osciladores, en nivel más alto de esta jerarquía se encuentra el NSQ y esta constituido por un par de cuerpos ovoides que constan aproximadamente de 16,000 neuronas junto con otras células de soporte y se sitúa directamente sobre el quiasma óptico. Múltiples modalidades median las señales de salida incluyendo eferencias de tractos nervioso y señales humorales, tales como la melatonina de la glándula pineal u

hormonas de la hipófisis, por lo que los relojes periféricos y su interacción con el núcleo supraquiasmático tienen un papel importante (Revisado en DeCoursey, 2004).

### **Biología molecular del reloj circadiano en mamíferos**

Los mecanismos del reloj biológico son genómicos (revisado en Ko y Takahashi, 2006). Los genes que lo constituyen expresan proteínas que sucesivamente estimulan la activación de otros genes y otras proteínas las cuáles a su vez inhiben la expresión de los genes que les dieron origen. Se habla entonces de que el modelo tiene dos elementos positivos (genes *clock* y *bmal1*) y dos negativos (*period* y *timeless*); las proteínas de estos dos últimos (PERIOD y TIMELESS), entran al núcleo de la célula e inhiben la expresión de Clock y Bmal1. Eventualmente las proteínas PERIOD y TIMELESS se degradan y dejan de ejercer su acción represora sobre los genes positivos, lo que posibilita que éstos vuelvan a expresarse nuevamente. De manera general el modelo consiste en un asa de retroalimentación negativa de la transcripción-traducción autorregulatoria. El modelo de retroalimentación se mantiene a través de la escala filogenética en mamíferos, ya que en otros organismos los genes son distintos.

En mamíferos, la primera asa de retroalimentación implica a los elementos positivos, que incluyen miembros de la doble hélice (bHLH)-PAS de la familia del factor de transcripción, CLOCK y BMAL1, los cuales dimerizan e inician la transcripción en genes diana que contienen secuencias cis-reguladoras del E-box, incluyendo *periodo* (en ratones Per1, Per2 y Per3) y criptocromo (Cry1 y Cry2). La retroalimentación negativa se lleva a cabo por el heterodímero de PER:CRY que se desplaza hacia el núcleo de la célula y una vez que ha alcanzado una concentración crítica reprime su propia transcripción actuando sobre el complejo CLOCK:BMAL1. Cuando los niveles en el núcleo de los complejos PER:CRY son insuficientes para la auto represión, empieza un nuevo ciclo de transcripción

per y cry. Todo este ciclo representa un ciclo circadiano del reloj y el tiempo completo de este circuito de retroalimentación es de aproximadamente 24 horas, el ciclo se encuentra ilustrado en la figura 2 (modificada de Ko y Takahashi, 2006). El heterodímero CLOCK:BMAL1 activa la transcripción de los receptores huérfanos nucleares retinoicos, Rev-erb $\alpha$  y Rora. REV-ERB $\alpha$  y ROR $\alpha$  que compiten posteriormente para atar elementos de respuesta receptores presentes en el promotor *Bmal1*. Por lo tanto, la oscilación circadiana de Bmal1 es regulada positiva y negativamente por RORs y REV-ERB $\alpha$ .

La generación de 24 horas del reloj es gobernada por modificaciones tales como fosforilación y ubiquitinación. Estos procesos contribuyen significativamente a la precisión del reloj de mamífero, pues pueden afectar la estabilidad y translocación nuclear de las proteínas del centro del reloj ya mencionadas. La quinasa caseína 1 epsilon y la quinasa caseína 1 delta (CK1 $\epsilon$  y CK1 $\delta$ ) son factores críticos que regulan las proteínas centrales circadianas en mamíferos; mutaciones en CK1 $\epsilon$  y CK1 $\delta$  ocasionan una alteración en la actividad de las quinasas y causa un acortamiento de periodo circadianos en mamíferos; tales mutaciones han llegado a ser particularmente interesantes en humanos puesto que están implicadas en algunos trastornos de sueño.

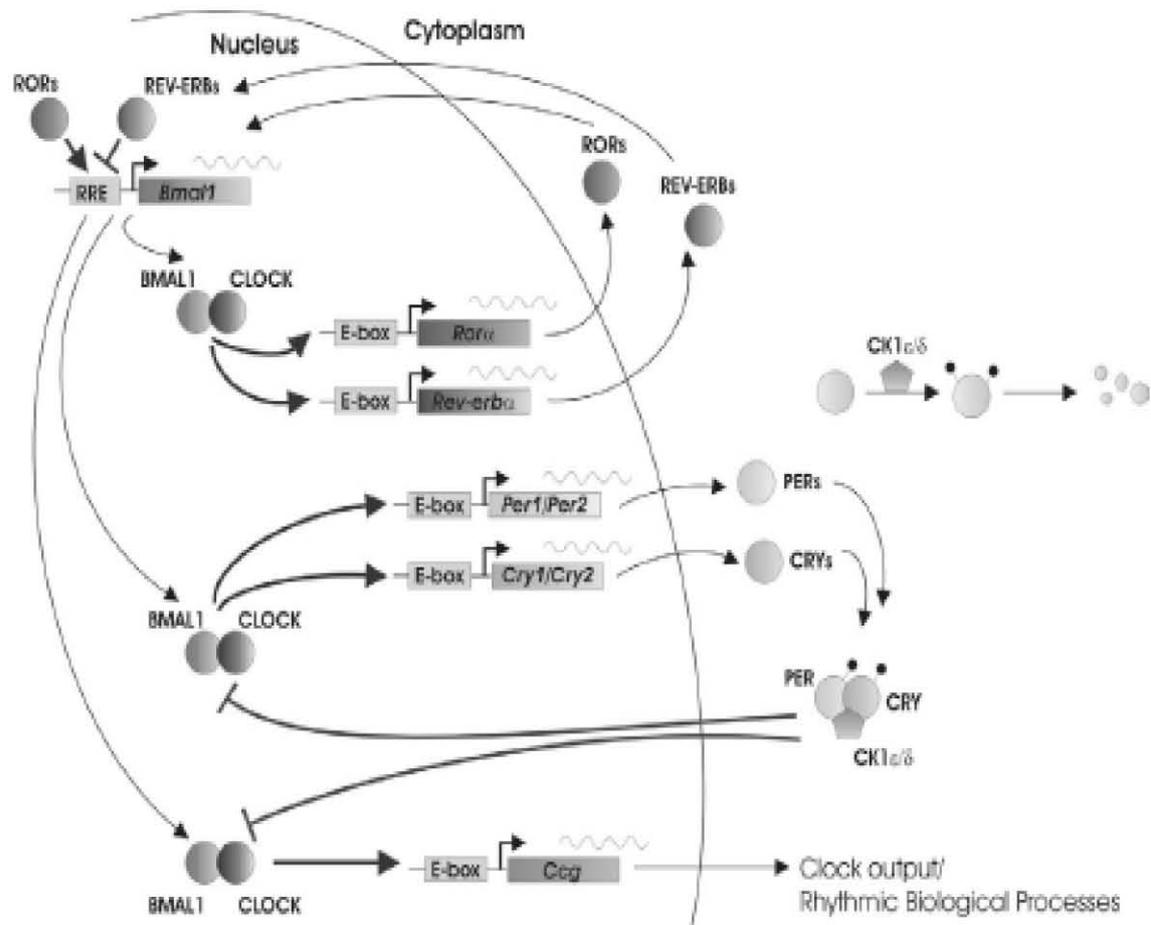


Figura 2. Asa de retroalimentación que constituyen el reloj molecular en mamíferos, ver texto para detalles (tomado de Ko y Takahashi, 2006).

### Actividad locomotriz

El análisis de la actividad locomotriz ha sido de gran utilidad para el conocimiento de los ritmos biológicos, puesto que los cambios diarios que se generan en dicha conducta son cambios que reflejan el comportamiento del ritmo biológico circadiano, el cual se encuentra bajo el control del sistema nervioso central (Brady, 1981); por lo tanto, la

regulación de esta conducta esta dada por un sistema circadiano complejo. Además, el ritmo de actividad locomotriz representa una respuesta adaptativa de acuerdo al ambiente en que se encuentra inmerso un organismo.

El ritmo de actividad locomotriz, puede ser influido por distintos estímulos, como son la temperatura, fotoperiodo, intensidad de luz, interacciones sociales, disponibilidad de alimento e inclusive algunos fármacos.

### **El ciclo sueño-vigilia**

El ciclo de sueño y vigilia es una manifestación básica del sistema nervioso central a la vez que es regulado por diversas estructuras cerebrales (revisado en Durán-Hernández et al, 2007). El ciclo sueño-vigilia esta conformado por una serie de estados complejos fisiológicos y conductuales altamente organizados; está presente en los vertebrados y particularmente en los mamíferos. Los tres principales estados de vigilancia pueden ser reconocidos por tres distintivos fisiológicos que incluyen el ritmo electroencefalográfico (EEG), el tono muscular y los movimientos oculares asociados con las ondas ponto-geniculo-occipitales (PGO) generadas en los sistemas del tallo cerebral. Los índices electrográficos y la actividad electrocorticográfica (ECoG) de los estados de vigilancia sirven como indicadores de la organización neuronal, diferenciación y nivel de madurez funcional así como alteraciones que afectan al sistema nervioso central.

El sueño presenta patrones de actividad neurológica que han sido clasificados como sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y sueño de ondas lentas (SOL). La caracterización electrofisiológica de las etapas del sueño son distintas según la especie, pero en general las dos características principales del electroencefalograma (EEG) es la clasificación de dos estados en mamíferos: vigilia y sueño (SOL y MOR).

La vigilia se caracteriza por un ritmo de actividad eléctrica cerebral rápida y de bajo voltaje y por presentarse una actividad desincronizada de 12-100Hz (ritmo  $\gamma$ ). Este ritmo parece estar generado por la actividad del asa corteza cerebral-tálamo-corteza cerebral. Los núcleos *Locus coeruleus* (noradrenérgico) y rafe dorsal (serotoninérgico) tienen una frecuencia de disparo máxima durante la vigilia, la cual se reduce durante SOL y es mínima en el sueño MOR (Durán-Hernández et al, 2007).

Durante el SOL se presentan los husos de sueño y la actividad delta (Valdés, 2006), que presenta unas frecuencias de 1 a 4Hz. Existe una disminución en la frecuencia de la actividad eléctrica cerebral, volviéndose lenta y de gran amplitud; los movimientos oculares son lentos y sincrónicos (Montes-Rodríguez et al, 2006). El estudio poligráfico muestra que el SOL se caracteriza de ondas corticales lentas, de gran amplitud y sincronizadas; hay conservación del tono muscular. Se ha asociado a los núcleos serotoninérgicos del rafe con la generación del sueño de ondas lentas; algunos núcleos del hipotálamo anterior poseen centros de influencia del SOL (Durán-Hernández et al, 2007).

Los núcleos del tracto solitarios, talámicos inespecíficos y los de la región preóptica-hipotalámica y del cerebro basal anterior, se activan a su máximo; tales núcleos tienen neuronas que actúan a través de proyecciones inhibitorias directas e indirectas en los sistemas aminérgicos, colinérgicos y orexinérgicos; asimismo, las neuronas GABAérgicas de la corteza y el hipocampo se activan durante SOL. El establecimiento y mantenimiento del sueño de ondas lentas parecen estar controlados por la activación de los núcleos del rafe *dorsalis* y *centralis*; tal activación inhibe el efecto del despertar del sistema reticular, permitiendo al tálamo medial inducir los husos de sueño y la sincronización cortical (Durán-Hernández et al, 2007). Durante SOL, las neuronas de la sustancia innominada y del globo pálido aumentan su frecuencia de disparo. Otras áreas que participan en el mantenimiento y consolidación de SOL son: áreas preóptica media, banda diagonal de

Broca, área preóptica lateral magnocelular y la sustancia innominada subpálida, las cuales constituyen una región compleja que contiene vías y electos neuronales donde se integran proceso hormonales, metabólicos y conductuales (Durán-Hernández et al, 2007).

En el sueño MOR hay una actividad cerebral similar a la de la vigilia, son oscilaciones electrográficas corticales desincronizadas que presentan una frecuencia de 4 a 12Hz, los movimientos oculares son rápidos y disminuye al mínimo el tono muscular de los músculos antigravitatorios (Jouvet, 1998); la cual se cree que es causada por una hiperpolarización de las motoneuronas de la médula espinal, así como una inhibición de la actividad tálamo-cortical. Finalmente, el sueño MOR presenta una actividad eléctrica cerebral rápida y de bajo voltaje, con presencia de ritmo theta hipocámpico y presencia de movimientos oculares rápidos. Se sabe que la formación reticular pontina dispara el sueño MOR; además de controlar el despertar y la atención, y establecer el nivel del tono muscular, entre otras funciones (Durán-Hernández et al, 2007); así, la regulación de sueño MOR se debe a la activación de los mecanismos colinérgicos/colinoceptivos de varias regiones de la formación reticular pontina; dentro de éstas se incluyen el área reticular tegmental dorsal, las áreas reticulares laterales y porciones de la médula y la formación reticular mesencefálica.

Asimismo, se han asociado a las neuronas noradrenérgicas y colinérgicas del *Locus coeruleus* con la génesis del sueño MOR, en tanto que el *Locus coeruleus caudalis* ha sido implicado con la atonía muscular. Los núcleos del rafe *pontis* y *magnus* han sido relacionados con la instalación del sueño MOR (Durán-Hernández et al, 2007 ).

McCarley y Hobson (1975), propusieron un modelo de regulación del sueño MOR: las neuronas REM-on (encendidas en MOR) en la formación reticular pontina se activan durante el sueño MOR y la activación de las neuronas REM-off (apagadas en MOR) en el *Locus coeruleus* (LC) y núcleo rafe dorsal (RD) se alterna con un curso temporal recíproco

a las células REM-on. Las células LC/RD detienen la actividad de descarga conforme se aproxima un periodo de SMOR y parecen tener un papel desinhibitorio en el control del mismo (Durán-Hernández et al, 2007). El mecanismo es el siguiente: las frecuencias de disparo de las neuronas colinérgicas del tallo cerebral (núcleos TLD y TPP), así como tálamo-corticales se encuentran muy elevadas. Los núcleos del rafe (con las células REM-off) envían proyecciones inhibitorias a los núcleos colinérgicos TLD y TPP, evitando que el organismo entre a sueño MOR, una vez que los núcleos del rafe dejan de disparar, se pierde la inhibición y entonces se activan los núcleos colinérgicos dando lugar a la generación del sueño MOR (Shiromani y cols., 1992 citado en Durán-Hernández et al, 2007). El fenómeno del sueño MOR es generado en el puente y las regiones cercanas al cerebro medio; ésta región contiene un subgrupo de neuronas que se activan al máximo durante el sueño MOR y cuando son activada se genera el fenómeno del sueño MOR.

Durante el ciclo sueño-vigilia ocurren cambios fisiológicos en las distintas etapas y es necesario conocerlos, ya que cada vez es más frecuente apreciar que además de existir trastornos propios del sueño, existen otras patologías que tienen su base en un funcionamiento anormal durante el sueño de ciertos sistemas orgánicos (Delgado, 1998); por lo que ha llegado a considerarse un índice de integridad funcional (Cintra et al, 1988). A partir de varios estudios, se ha sugerido que el sueño MOR juega un papel importante en los procesos de desarrollo cerebral, de aprendizaje y memoria y en la plasticidad neuronal (Durán-Hernández et al, 2007).

El sueño parece estar generado por dos mecanismos complementarios: una parte homeostática del sueño y un sistema circadiano que regula ambos estados de vigilia y sueño (revisado en Foster y Wulff, 2005). El primero determina la duración del sueño en función de la duración de la vigilia previa, mientras que el segundo regula el proceso anterior en función de los ritmos biológicos del organismo y los ciclos ambientales,

determinando así la fase de inicio y fin de sueño en condiciones normales se experimenta en 24 horas un patrón de luz y oscuridad y nuestro sistema circadiano usa la transición del amanecer y el anochecer para alinear el tiempo biológico con el ambiental. El sistema circadiano entonces se utiliza para anticipar las diferentes demandas de las 24 horas del día y lograr un óptimo funcionamiento fisiológico y conductual antes de que las condiciones cambien. Como anticipación para el sueño la temperatura corporal baja y hay un decremento en la presión arterial; mientras que, antes del despertar nuestro metabolismo se prepara de manera anticipada para incrementar la actividad. De esta manera, los procesos homeostáticos y circádicos actúan recíprocamente para consolidar el sueño (revisado en Foster y Wulff, 2005).

Una de las teorías sobre la generación del sueño, propone que durante la vigilia las amina biogénicas (serotonina y noradrenalina) de los núcleos del rafe y el *Locus coeruleus* se encuentran en concentraciones elevadas, mientras que las de acetilcolina están disminuidas en los núcleos tegmentales latero-dorsales (TLD) y tegmentales pedúnculo pontinos (TPP) del tallo cerebral. Estas concentraciones se invierten cuando el organismo entre en sueño MOR una vez que ha pasado por SOL (Hobson 1983, revisado en Durán-Hernández et al, 2007). Los núcleos del rafe envían proyecciones inhibitorias sobre algunas neuronas colinérgicas del los núcleos pontinos TLD y TTP, las cuales han sido llamadas REM-off. Cuando la actividad de los núcleos del rafe disminuye, se activan los núcleos pontinos colinérgicos (células REM-on), dando lugar a la generación del sueño MOR. Las neuronas colinérgicas del tallo cerebral aumentan su frecuencia de disparo espontánea y su excitabilidad durante la desincronización cortical, esto es en los estados de gran actividad cerebral: vigilia y sueño MOR. Los núcleos del hipotálamo posterior se han asociado a la generación y regulación de la vigilia y sueño MOR (Durán-Hernández et al. 2007).

Durante la vigilia hay movimientos oculares coordinados, presencia de tono muscular y una clara interacción del sujeto con su medio (Montes-Rodríguez et al, 2006). Las células REM-off activan la vigilia, enviando proyecciones hacia tálamo y corteza, y así, se mantiene una desincronizada actividad cortical, junto con los núcleos TLD y TTP (los cuales también se encuentran activos durante sueño MOR, la otra etapa de desincronización cortical) (Steriade, 1992 revisado en Durán-Hernández et al, 2007). El núcleo de Meynert y la sustancia innominada del cerebro basal son núcleos colinérgicos, cuyas proyecciones tálamo corticales inducen activación cortical; además, la frecuencia de disparo de las neuronas colinérgicas del cerebro basal se han relacionado con la desincronización cortical (Durán-Hernández et al, 2007). La formación reticular proyecta fibras noradrenérgica y serotoninérgicas hacia el hipotálamo y cerebro basal, y directamente a la corteza y al hipocampo. Por otra parte, el hipotálamo posterior envía fibras histaminérgicas difusas a la corteza y tálamo; estas conexiones son consideradas como parte del sistema activador de la vigilia, pues se ha observado que su lesión produce somnolencia continua (Nauta, 1946 revisado en Durán-Hernández et al, 2007).

En comparación con la vigilia, durante el sueño se presenta una disminución de la frecuencia cardíaca, del tono muscular y del ritmo respiratorio debido a una caída del metabolismo basal y a cambios en el control neural de la respiración. En cuanto a la temperatura corporal, presenta su propio ritmo circadiano, que en condiciones normales esta acoplado al ritmo circadiano del sueño de forma que existe una propensión a iniciar el sueño cuando empieza a bajar la temperatura en la noche. Otro aspecto fisiológico que se lleva durante el sueño es la liberación de ciertas hormonas (Delgado, 1998), tales como la melatonina, que es producida en los mamíferos por la glándula pineal y liberada durante la noche de manera circadiana, tiene un papel importante en la consolidación del sueño,

puesto que la liberación de tal hormona son de carácter circadiano y es liberada durante la noche (Revisado en Foster y Wulff, 2005).

Como ya se ha observado, existen distintos sistemas neurales para generar activamente tanto la vigilia como el sueño, y que dentro del sueño existen sistemas neuronales específicos para desencadenar y organizar las distintas manifestaciones bioeléctricas que definen cada una de sus etapas. Cualquier disrupción en el funcionamiento del ciclo sueño-vigilia resulta en una amplia gama de patologías interconectadas, incluyendo una vigilia y memoria deficiente, reducción en la motivación, depresión, insomnio, anormalidades metabólicas, obesidad, debilitación del sistema inmune e incluso un gran riesgo de padecer cáncer (Foster y Wulff, 2005).

### **Fármacos que modifican el periodo del ritmo circadiano**

Actualmente existen diversos fármacos que son capaces de alterar la maquinaria del reloj biológico y son llamados cronobióticos, entre los más conocidos se encuentran el deuterio y el litio.

El litio (Li) descubierto en 1817; encabeza la familia de los metales alcalinos en la tabla periódica y es el metal sólido más ligero. Puede encontrarse naturalmente en el agua de mar y en los tejidos de mamíferos en una concentración de 0.001-0.01mM, dependiendo de la concentración de litio en la comida y el agua que ingieren. El litio tiene un radio iónico hidratado, que es muy similar al del magnesio e inhibe algunas enzimas a través de la competencia para este cofactor. El litio inhibe a un grupo de por lo menos cuatro fosfomonoesterasas que son dependientes del magnesio, fosfatasas sensibles al litio que en mamíferos incluye a la inositol polifosfato 1-fosfatasa (IPPasa), inositol monofosfato fosfatasa (IMPasa), fructuosas 1,6-bifosfatasa (FBPasa) y bifosfato nucleotidasa (BPNasa). El litio también inhibe a la enzima metabólica llamada fosfoglucomutasa

(PGM) y a una quinasa que tiene funciones como intermediaria en numerosas vías de señalización intracelulares, su nombre es glicogeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) (Gould et al, 2005).

El litio ha sido la droga usada por elección en el desorden afectivo bipolar quizá porque tiene un mejor efecto en aquellos desordenes que se presentan de manera cíclica o que son recurrentes. Por ejemplo, la esquizofrenia, puede tener un componente el cual es más sensible a la terapia con litio en ciertas épocas del año. En un estudio efectuado con litio en algunos pacientes maníaco-depresivos que presentaban un avance de fase circadiano se observó que el litio retrasaba la fase y mejoraba el estado anímico (revisado en Klemfuss, 1992). El litio, es usado como estabilizador del estado de ánimo, y constituyó el primer tratamiento para el trastorno bipolar (Stahl, 2002). El litio además es entre los tratamientos para el trastorno bipolar, el más barato (Chávez-León, 2002). El tratamiento con litio ha modificado la resolución a largo plazo del trastorno bipolar debido a que no sólo trata los episodios agudos de manía, sino porque además es el primer fármaco psicotrópico que ha demostrado tener un efecto profiláctico para prevenir futuros episodios de la enfermedad. El litio trata incluso la depresión de los pacientes bipolares aunque es efectivo sólo en el 40-50% de los pacientes. Por otra parte, muchos pacientes no pueden tolerarlo debido a sus numerosos efectos secundarios, incluyendo síntomas gastrointestinales como dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea, además de ganancia de peso, pérdida de cabello, acné, temblores, sedación, disminución de la cognición e incoordinación. Hay también efectos adversos a largo plazo en la tiroides y el riñón, por lo que el tratamiento con litio, requiere el control de sus niveles en plasma (Stahl, 2002).

Es posible que algunas drogas sean capaces de modificar los ritmos circadianos indirectamente a través de una alteración en el equilibrio iónico. El litio es capaz de desplazar activamente al sodio de las células y quedar atrapado dentro de ellas. Se sabe

que inhibe a la enzima adenil ciclasa, que aumenta la amplitud del ritmo alfa cerebral y produce una onda lenta (Sansivens, 1989). Pero al parecer, la forma en la que el litio participa de manera directa sobre el control de la manía es inhibiendo directamente la actividad de la GSK3 $\beta$  (Prickaerts et al, 2006).

### **Trastorno bipolar**

El desorden bipolar es una enfermedad severa y crónica que afecta aproximadamente del 1-3% de la población mundial, tanto en hombres como mujeres; en México afecta a cerca del 2% de la población y es más frecuente entre las mujeres. Suele aparecer durante la adolescencia o en los primeros años de la adultez (Chávez-León, 2004). Es caracterizada por dos estados de ánimo: manía y depresión. El estado maníaco del desorden bipolar es caracterizado por un estado hiperactivo (con euforia o no) aumento en la actividad locomotriz, pensamientos disparatados, juicio deteriorado, disminución del sueño y aparente disminución de la necesidad de dormir; mientras que la fase depresiva presenta una sintomatología similar en el estado de ánimo incluyendo una depresión mayor, cambios cognitivos, cambios psicomotrices y una serie de síntomas neurovegetativos (Gould y Manji, 2004). El trastorno bipolar puede dividirse en dos subgrupos, el trastorno bipolar tipo I que se caracteriza por presentar al menos un episodio maniaco y el trastorno bipolar tipo II, que se caracteriza por la aparición de uno o más episodios depresivos mayores, acompañados al menos de un episodio hipomaniaco (revisado en López-Suero y Nicolli, 1999).

El tratamiento del desorden es complicado, puesto que la mayoría de los medicamentos que son usados frecuentemente se asocian con otras variables, tales como insomnio, pérdida de apetito, depresión y/o ansiedad además de que después de un tratamiento la recaída es común. El más utilizado es el consumo de sales de cloruro de litio o en

carbonato de litio, pues su efectividad se debe a que suprime los picos de manía y a la vez evita las depresiones profundas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Es particularmente importante en el estudio de los desordenes afectivos la relación de fase entre osciladores endógenos y el medio ambiente; se ha propuesto la hipótesis de que algunos desordenes afectivos ocurren cuando los osciladores circadianos que gobiernan los ritmos endógenos se desincronizan (Klemfuss, 1992). Además, como ya se mencionó, el litio parece tener un mejor efecto en aquellos desordenes afectivos que son cíclicos. El hecho es que los desórdenes en los ritmos fisiológicos y de comportamiento parecen estar relacionados con trastornos psicológicos. El conocimiento exacto de la forma en que se altera la estabilidad del sistema circadiano es importante para llegar a conocer cómo es que ciertos fármacos pueden llegar a ser eficaces contra enfermedades de carácter rítmico y de que forma actúan. El trastorno bipolar está asociado con una alteración en el ritmo circadiano, ya que los efectos de incremento del periodo en el ciclo de actividad locomotriz, ocasionados por el litio, están estrechamente relacionados con la actividad de la enzima GSK3 $\beta$  en la regulación de la fosforilación de las proteínas de reloj en particular del RE VERB  $\alpha$  (Yin et al, 2006).

Por otra parte, los jerbos en cautiverio se caracterizan por ser inquietos y no parar de rascar, lo que podría ser de utilidad para utilizarse como un modelo natural de manía. Por otra parte, la estructura del ritmo de actividad en estos animales es inestable según los trabajos anteriormente mencionados (Refinetti, 2006), pues presenta una dispersión considerable de brotes de actividad y cambia de ser diurno a nocturno sin razón aparente. En el presente trabajo proponemos al jerbo como un modelo donde estudiar, de qué forma afecta el litio a la estructura de su actividad locomotriz y en una diagnosis general del sueño, en un organismo con características muy semejantes al estado de manía.

La caracterización de las distintas fases del sueño mediante criterios electrográficos permite estudiar cual es la incidencia de factores exógenos en la calidad del sueño, en este caso por tratamiento con litio.

## **ANTECEDENTES GENERALES**

La dosis de litio suficiente para producir una concentración efectiva en suero en el hombre es de 0.3-0.6 mmol /kg/día, en la rata de 2-4 mmol/kg/día y en hámster de 5-10 mmol/kg/día. Se ha reportado que el tratamiento de litio incrementa el intervalo entre episodios de manía y depresión por semanas en pacientes bipolares (revisado en Klemfuss, 1992); los episodios de manía y depresión se caracterizan por presentar una ritmicidad ultradiana. El litio tiene efectos sobre la actividad locomotriz en la mayoría de las especies estudiadas, alargando el periodo del ritmo en libre curso. Se ha reportado que acorta alfa en cucarachas, hámsteres y ratas, por lo que se cree que los efectos que reducen los síntomas de la bipolaridad se deben al efecto del litio sobre el sistema circadiano de los animales estudiados (revisado en Klemfuss, 1992).

El patrón de la actividad locomotriz es una de las manifestaciones conductuales en las que se refleja de una forma más clara la evolución de la funcionalidad de sistema circadiano, es por ello que se pueden realizar estudios de manera práctica. Además, la naturaleza de los patrones de actividad locomotriz, son la consecuencia de varias conductas (la actividad exploratoria, la ingestión de alimentos, la conducta de ase, los temblores, el rascado, los estados de ansiedad, etc.) manifestándose de forma simultánea; por lo tanto, los complejos patrones multimodales que se pueden llegar a observar en el estudio de la actividad locomotriz, son el resultado de la superposición e interacción de otros patrones más simples (Diez-Noguera, 1997).

En estudios sobre la ontogenia de la actividad locomotriz en roedores, se ha visto que durante los primeros días después del destete y posteriormente se producía un reagrupamiento de dichos componentes ultradianos para pasar a formar el patrón bimodal característica de los adultos. Con dichas observaciones se ha propuesto que el ritmo ultradiano inicial es la suma de varios osciladores circadianos funcionando desacoplados

entre sí, donde posteriormente se produce un incremento del acoplamiento entre ellos reagrupando los componentes ultradianos para formar el patrón circádico (Diez-Noguera, 1997).

En algunos trastornos afectivos como la depresión estacional y la bipolar, se ha documentado que alteraciones del sistema circádico del ciclo sueño-vigilia participan en su etiología (Granados-Fuentes et al, 1997).

### **El jerbo como posible modelo de estudio de mania**

El jerbo de Mongolia es originario del noreste de China y del este de Mongolia; pertenece al orden *Rodentia*, suborden *Myomorpha*, superfamilia *Muroidea*, familia *Cricetidae*, subfamilia *Gerbillinae*, género *Meriones* y especie *unguiculatus* (Mervan, 1994).

Los jerbos viven en zonas cálidas y áridas, debido a esto algunas de las adaptaciones fisiológicas han sido el desarrollo de células que almacenan agua y la eficiencia del colón para reabsorber agua. Los jerbos presentan tanto estivación como letargo como un modo de conservar energía. Los jerbos muestran una conducta inquieta, suelen ser muy curiosos y pasan gran parte del tiempo rascando. Estos animales fueron introducidos en Estados Unidos por el Dr. Victor Schwentker en 1954 con fines experimentales (Bradley y Pence, 1994).

El Jerbo *Meriones unguiculatus*, presenta actividad locomotriz dispersa a lo largo del nictémero con una aparente actividad ultradiana. Hasta el momento existen controversias sobre si se trata de un animal nocturno, crepuscular o diurno (Klauss et al, 2000, Refinetti, 2006), Klauss et al (2000) reporta que el ritmo de actividad presenta un libre curso con periodos predominantemente cortos a bajas intensidades de luz (5 lux)  $t = 23.7h \pm 0.08h$  y de  $25.5h \pm 0.19h$  en luz intensa (450 lux);  $\alpha/\rho = 0.53 \pm 0.08$  en 5 lux y  $0.34 \pm 0.04$  en 450 lux. La cantidad diaria de actividad es 12 veces mayor en baja

intensidad de luz que en alta y no hay evidencias que animales en la misma cámara se sincronicen entre ellos. Este estudio indica que los jerbos son predominantemente nocturnos, mientras que Refinetti (2006) los reporta predominantemente diurnos. Los jerbos han sido propuestos como modelo para el estudio de epilepsia debido a la facilidad con que desarrollan ataques epilépticos (Champney et al., 1996) además de que ha sido propuesto como un modelo para estudiar depresión inducida por fotoperíodo (Einath et al, 2006).

No queda claro si los jerbos son diurnos o nocturnos, puesto que los informes de campo sugieren que los jerbos son diurnos, aunque son activos tanto en la noche como en el día durante el año con una tendencia hacia un hábito crepuscular; los jerbos pueden ser observados a cualquier hora del día, pero es más fácil verlos durante la puesta de sol del anochecer y que además los jerbos son mas activos en ruedas de actividad durante la fase oscura en un fotoperiodo 12:12 (Veselinka y Gordana, 1986). Los jerbos durante la vigilia presentan un EEG de bajo voltaje, frecuencia alta y presencia de ondas theta. Durante el sueño, los jerbos adoptan una postura esterno-abdominal, con la cabeza completamente escondida bajo el cuerpo y el cuerpo entre las virutas de madera, la cual se asocia con la aparición de los husos (9- 14Hz) y ondas lentas de gran amplitud en el EEG y una actividad reducida pero sostenida de los músculos. Durante el sueño MOR se da un bajo voltaje, ondas rápidas, un ritmo theta regular (7-9Hz) y desaparece la actividad muscular; mientras que conductualmente se observan movimientos frecuentes del ojo y bruscas mioclonias. Veselinka y Gordana (1986) reportaron también un ritmo circadiano en vigilia, SOL y MOR en los jerbos, presentando un incremento de MOR durante la fase de oscuridad y de SOL durante la fase de luz y viceversa; así como una disminución de ambos estados durante la transición de LO, observando una ligera tendencia de los jerbos a dormir más durante la fase de luz que en la de oscuridad.

## **HIPOTESIS**

La actividad ultradiana del jerbo, posiblemente se deba a un acoplamiento débil entre osciladores circadianos. Si el litio alarga el periodo del ritmo circadiano, posiblemente mediante su efecto a nivel del acoplamiento entre osciladores intracelulares, entonces en el jerbo mongoliano el alargamiento del periodo, traerá como consecuencia una reducción de los brotes ultradianos de actividad así como un incremento en la duración de alfa, robusteciendo el ritmo de actividad en este roedor. Los efectos del litio se han de notar también en la arquitectura del sueño. Si en animales no tratados con litio, el sueño presenta una arquitectura episódica (polifásica), se espera que si se robustece la fase de actividad locomotriz, también se refleje su efecto en el agrupamiento de las fases del sueño.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar el efecto de la administración crónica de cloruro de litio sobre el ritmo de actividad locomotriz y en la arquitectura del sueño en el jerbo de Mongolia *Meriones unguulatus*

### **Específicos**

- Caracterizar la ritmicidad de la actividad locomotriz en rueda de actividad del jerbo de Mongolia *Meriones unguulatis* en oscuridad continuo (OO) y en el ciclo luz-oscuridad (LO) 12:12.
- Caracterizar las diferencias en la actividad locomotriz entre machos y hembras; así como los efectos del litio entre género.
- Evaluar el efecto del cloruro de litio disuelto en agua para beber, sobre los parámetros del ritmo de actividad locomotriz, como son el periodo, la duración de

alfa, la distribución ultradiana de actividad, y la relación de fase con los ciclos de luz y oscuridad.

- Determinar el efecto de consumo crónico de cloruro de litio en agua sobre la arquitectura del sueño evaluado mediante electrocorticogramas.

## **MATERIAL Y METODO**

### **Obtención y mantenimiento de animales**

Para el experimento de registro de actividad locomotriz se utilizaron 8 machos y 8 hembras de jerbos *Meriones unguicatus* de 2.5 meses de edad aproximadamente con peso de 55-65 g que fueron obtenidos en el bioterio de la Facultad de Ciencias de la UNAM. Los animales fueron alimentados con pellets (marca purina) y agua *ad libitum* y con LiCl obtenido en la farmacia Paris, México D.F.).

### **Registro de actividad locomotriz**

Los jerbos se colocaron individualmente en cajas de vidrio de dimensiones de 20cm x 30cm x 18cm. El piso de la caja era de malla de alambre a la cual se adaptó una rueda de actividad que interrumpía un foto sensor para cuantificar las revoluciones durante la actividad locomotriz (figura 3). La actividad detectada era sumada y almacenada en bloques de 10 minutos, mediante el uso de una tarjeta de conversión analógico-digital (NAFRI SA de CV, México). Los animales se mantuvieron con acceso de comida y agua *ad libitum*. La administración de litio se hizo mediante una solución de LiCl (1mM) en la botella de agua y de vez en cuando se les suministraba sal de mesa. Se emplearon bebederos de 120 ml y cada semana se cuantificó el volumen ingerido por cada individuo.

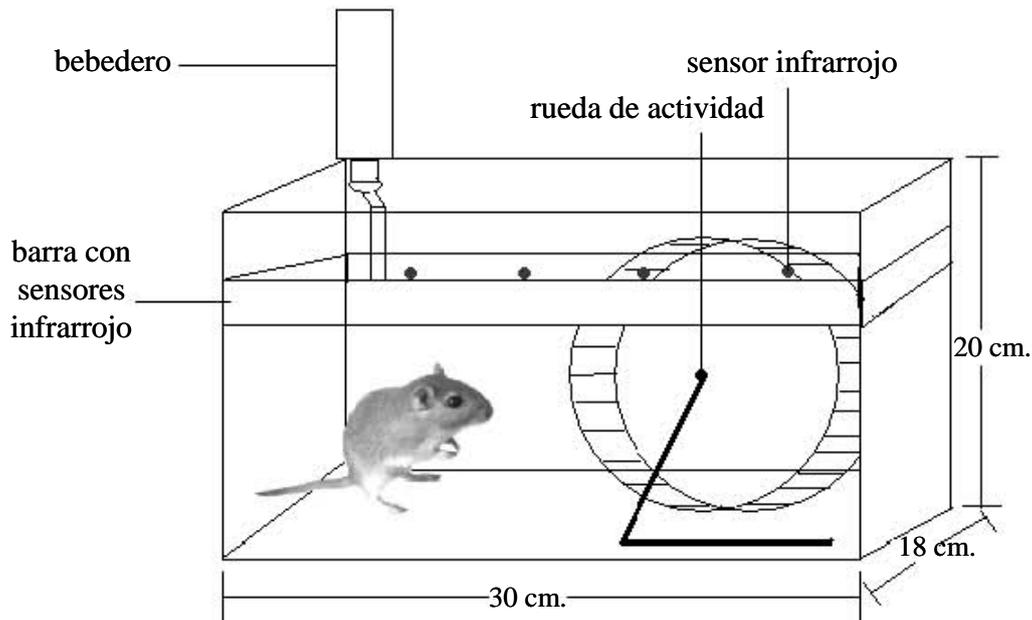


Figura 3. Contenedor individual donde se mantuvieron los jerbos para el registro de actividad locomotriz.

Los contenedores individuales se colocaron dentro de una cámara de madera aislada y provista de iluminación y ventilación artificial. Cada cámara con dimensiones de 140cm x 40cm x 85cm albergaba a dos contenedores con sus canales de registro (figura 4). Durante las condiciones constantes de oscuridad, se emplearon focos pequeños de luz roja que iluminaban la cámara de registro con luz tenue (2 lx). Esto permitía poder darles mantenimiento a los animales sin tener que cambiar las condiciones de iluminación del experimento. Para los ciclos de luz-oscuridad, se emplearon lámparas de luz blanca (Philips F20T12, 20 W) controladas por un interruptor programable doméstico (Timer). La intensidad de la luz en la base de cada caja de registro durante el fotoperiodo fue de 280 lx.

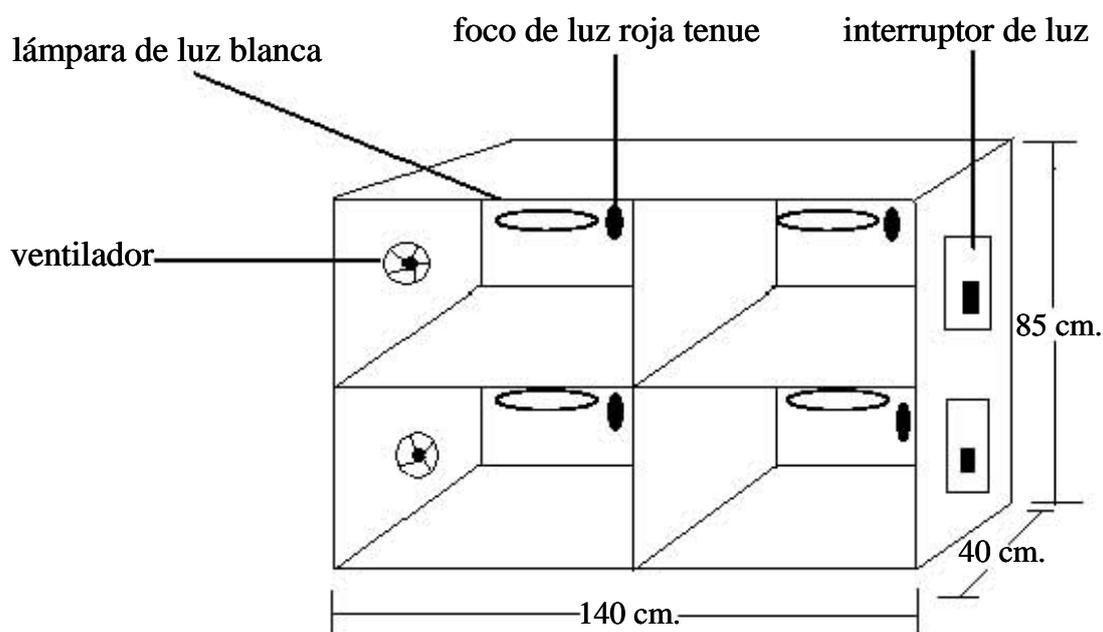


Figura 4. Cámara con el sistema de registro para la actividad locomotriz. Cada cámara albergaba a dos contenedores individuales, teniendo así un total de 8 individuos registrándose al mismo tiempo.

### Registros de ciclo sueño-vigilia

Una vez que se terminó la etapa del registro de actividad se emplearon jerbos tres jerbos experimentales y dos como controles para registrar el sueño por medio de la implantación de electrodos con cirugía estereotáxica. Para la implantación de electrodos, los jerbos se anestesiaron con hidrato de cloral intraperitoneal con una dosis de 4.7mg/Kg y se les colocaron electrodos bipolares a nivel de la corteza occipital en la parte izquierda a Bregma (2 mm.) para poder realizar el registro del electrocortigrama (ECG). Además se colocaron dos electrodos de acero inoxidable en los músculos dorsales del cuello para el registro del electromiograma (EMG). Después de haber sido implantados los electrodos, el dispositivo (conector Amphenol) que los contenía (Figura 5) fue fijado al cráneo conacrílico dental.

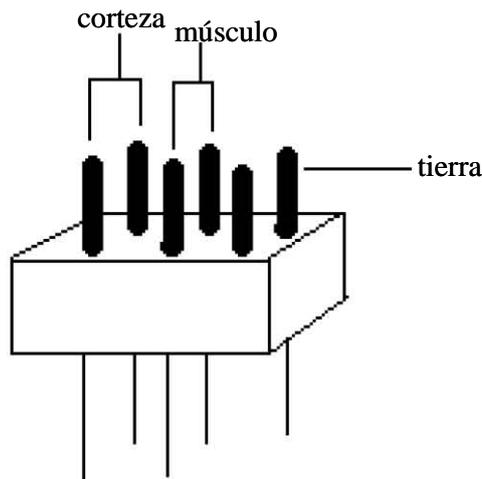


Figura 5. Dispositivo conector Amphenol para electrodos usados en el registro del ECG y EMG. se indica la posición para cada uno de los electrodos

Después de la cirugía, los jerbos estuvieron en recuperación aproximadamente por ocho días. Una vez concluido este periodo los jerbos fueron colocados en las cámaras de registro con libre movimiento y acceso de agua simple o con LiCl, y comida *ad libitum* y en un fotoperiodo de LD 08:00-20:00. Después de un periodo de habituación de 24 horas a las condiciones ya descritas se realizaron los registros de sueño durante 48 horas continuas conectando los electrodos por medio de cables flexibles a un polígrafo Grass 7D de 8 canales; el registro se realizó a una velocidad del papel de 2.5mm/seg, donde cada época en el papel poligráfico representaba 12 segundos. De los animales implantados, solamente se completó el registro en tres jerbos tratados con litio y en dos controles.

## DISEÑO EXPERIMENTAL

El experimento se desarrolló en un recinto del bioterio de la Facultad de Ciencias de la UNAM, que presentaba condiciones estables de luz y temperatura. En la primer experimento se expusieron 6 machos y 2 hembras en condiciones constantes de luz roja tenue con una intensidad de 2 lux, después de 15 días se les administró en los bebederos cloruro de litio (LiCl) a una concentración de 1mM durante 5 semanas y finalmente fueron

puestos a un fotoperiodo de LD 12:12 (280 lux, encendido 06:00, apagado 18:00 h). En el segundo experimento se colocaron 6 hembras y 2 machos en LD 12:12 después de 15 días se pusieron en condiciones constantes de luz roja tenue con una intensidad de 2-3 lux durante 54 días y en el día 26 del periodo de oscuridad constante se le administró LiCl en bebederos de 120 ml a una concentración de 0.042g/1mM. Finalmente se expusieron a LD 12:12 (encendido de las luces a las 06:00 y apagado a las 18:00).

Una vez terminada la etapa de registro de la actividad locomotriz se llevó a cabo el registro de sueño en el laboratorio de Cronobiología y EEG del Instituto de Neurobiología en el campus de Juriquilla, Querétaro de la UNAM.

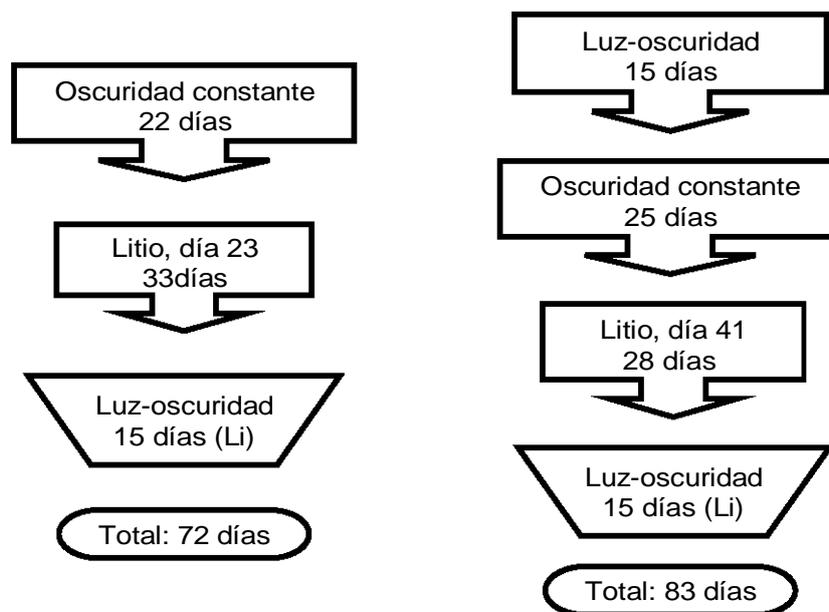


Figura 6. Protocolo experimental donde se observan las etapas de los dos experimentos.

### Análisis de datos

Después de que se llevó a cabo la captura de datos por medio del sistema de registro, éstos fueron analizados con el programa DISPAC (IFC UNAM, México) y se obtuvieron los

actogramas en doble gráfica de cada organismo, los cuales nos permiten observar de manera gráfica los datos de actividad (la serie de tiempo) de una manera consecutiva. Con la obtención de los actogramas, se obtuvieron los periodogramas de  $X^2$  en intervalos de 10 días tanto para las condiciones de luz-oscuridad en condiciones control y a distintos tiempos de la administración de Li considerándose como significativos los picos resultantes que presentaron valores por encima del nivel de significancia ( $P < 0.05$ ).

Cada segmento del actograma analizado por periodograma, sirvió de base para construir una curva promedio de actividad, ajustada al periodo calculado, los datos de cada segmento, fueron también sometidos al análisis espectral de Hamming. La discriminación de los periodos ultradianos, fue hecha con base en aquellos valores de amplitud de frecuencias que se encontraban por encima del tercio correspondiente a la frecuencia más alta en todo el segmento de datos. Se consideraron como ciclos ultradianos aquellos con periodos entre 2 y 20 horas.

Finalmente, se aplicó un análisis de varianza y T de Student para la comparación estadística de resultados obtenidos entre machos y hembras y entre situación control y experimental, mediante el uso del programa STATISTICA

Los registros de sueño fueron analizados visualmente identificándose los siguientes estados de vigilancia: vigilia, SOL, MOR y estados de transición (ST). Una vez cuantificados los estados de vigilancia de acuerdo al número de épocas. Por último, se colectaron los datos en el programa ESTATSUE (elaborado por Miguel Angel Guevara, 1997, Universidad Autónoma de Guadalajara).

## RESULTADOS

### Actividad locomotriz

En la figura 7, se muestran las características de la actividad locomotriz mediante actogramas de doble grafica de tres jerbos hembras. Al inicio del protocolo, se ve que durante los primeros 15 días, los animales en A y B se sincronizan al fotoperíodo con actividad diurna principalmente concentrada en las horas cercanas al encendido de la luz. En C, no se registró actividad en LO al inicio del registro, sin embargo, se infirió por proyección de fase el animal tenía una fase nocturna en las condiciones de LO antes del registro.

Durante el libre curso, en A y B se observa un ritmo unimodal, principalmente con brotes de actividad dispersos a lo largo de todo el segmento del registro (ver segmento desde OO a Li). En C se observa actividad bimodal donde cada componente de actividad presenta un periodo distinto en libre curso. Cuando se administra el Li en el agua de ingesta diaria, se observa un alargamiento del periodo en A y B, mientras que en C se observa un acortamiento del mismo. Al iniciar las condiciones de LO al final de cada actograma, se observa que la fase de inicio de actividad se recorre en el actograma A, se mantiene en B y se invierte en C.

La figura 7D, muestra los periodogramas y las curvas promedio correspondientes al actograma de la figura 7C, la línea diagonal indica el nivel de significancia ( $p < 0.05$ ) del periodograma, y del lado derecho se muestra la curva de actividad promedio, ajustada al valor del periodo dominante.

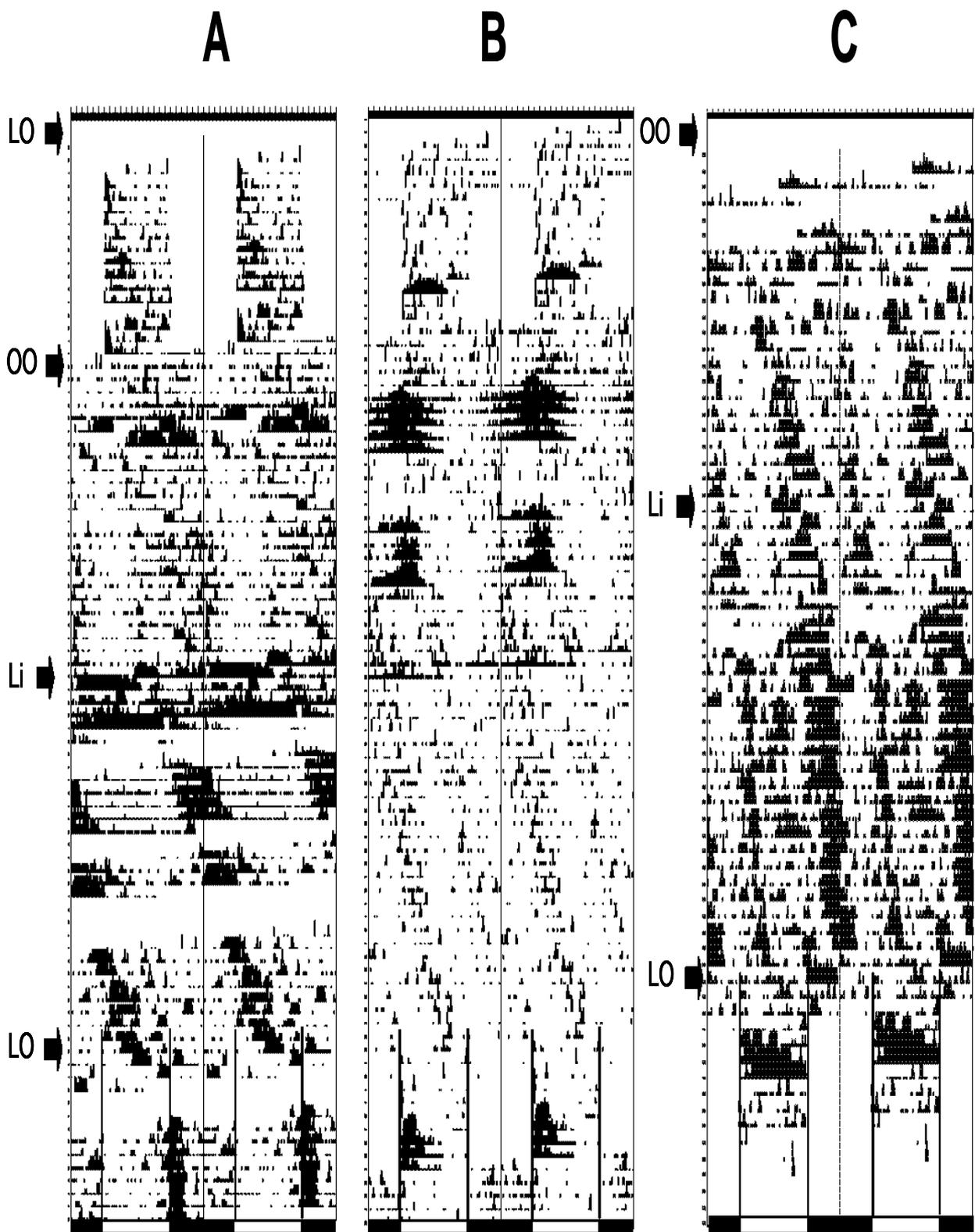


Figura 7. Actogramas de doble gráfica de la actividad locomotriz en jerbos hembras. Las flechas indican los diferentes ciclos: LO, luz-oscuridad; OO, oscuridad constante y Li el comienzo de la ingesta de litio. Nótese cómo se acorta el periodo en C, después de la ingesta de Li.

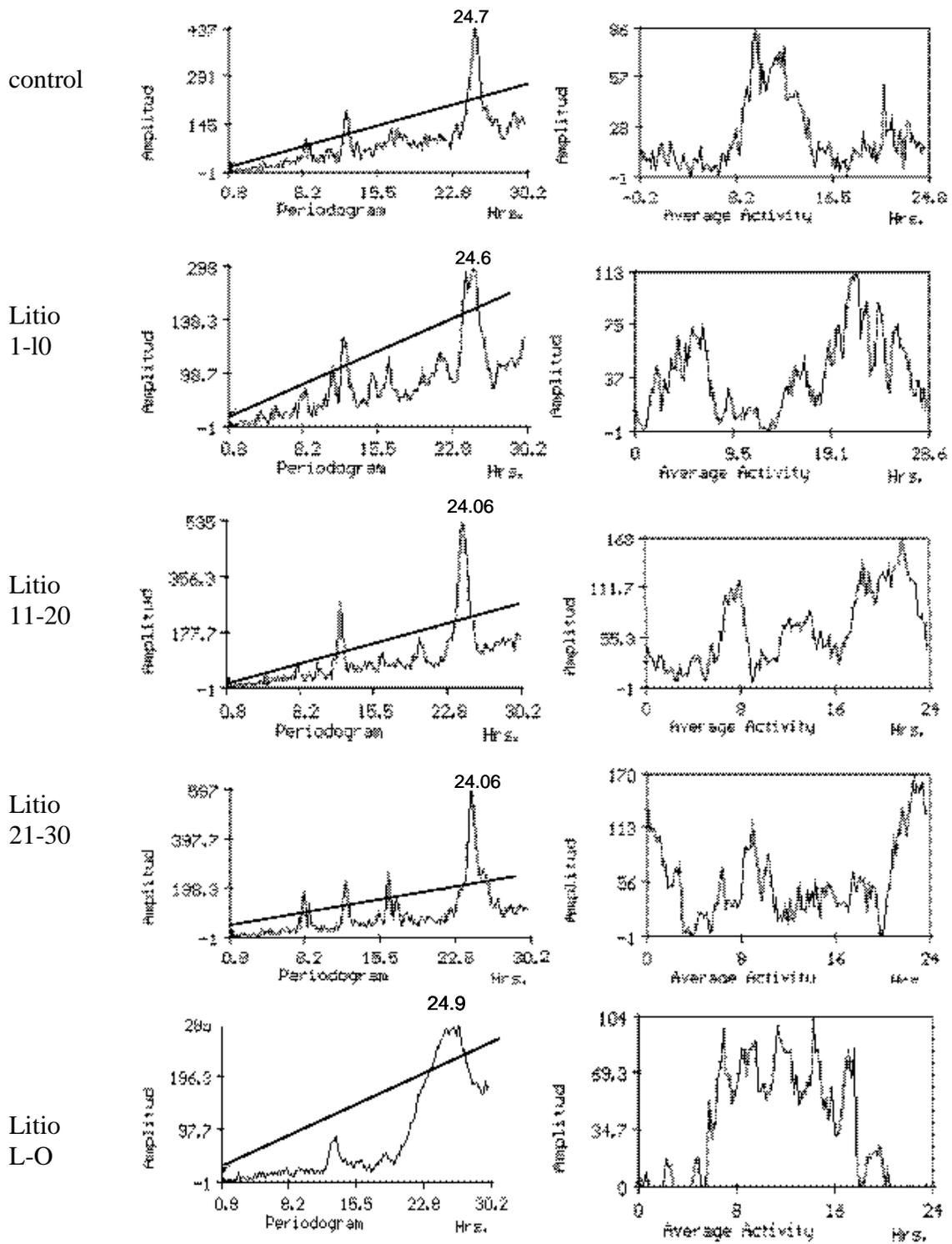


Figura 7D, periodogramas y curvas promedio de actividad de cada una de los segmentos de tiempo, considerados en el protocolo experimental en hembras. Se indica el valor del periodo dominante.

En la figura 8 se muestran tres actogramas representativos de actividad en machos. En el actograma A se observa como es que durante los primeros 22 días (etapa control) el periodo es corto y existen brotes de actividad dispersos, aproximadamente en el día 45 (etapa final de condición experimental) puede observarse como el periodo se alarga y alfa se consolida. Finalmente en la etapa de L-O se observa cómo es que la actividad se sincroniza a LO inicialmente a la fase oscura y luego cambia a la fase diurna.

En el actograma B puede verse que durante los primeros 22 días de oscuridad constante y condición control, el ritmo de actividad está en libre curso; sin embargo, durante la ingesta de litio se observa como el periodo se acorta y alfa se reduce y hacia el final de dicha condición puede verse que existen algunos brotes donde alfa se alarga. Finalmente durante el fotoperiodo LD 12:12 puede verse como la actividad se restringe a la etapa de luz.

En el actograma C puede verse como se inicia el libre curso en la etapa control y no se modifica durante los días en que se administró el Li, se observa además la presencia de otro componente de actividad con distinto periodo y finalmente la sincronización de la actividad con el fotoperiodo, presentándose la mayor actividad durante la fase de oscuridad.

La figura 8D, muestra los periodogramas y las curvas promedio correspondientes al actograma de la figura 8C, la línea diagonal indica el nivel de significancia ( $p < 0.05$ ) del periodograma, y del lado derecho se muestra la curva de actividad promedio, ajustada al valor del periodo dominante.

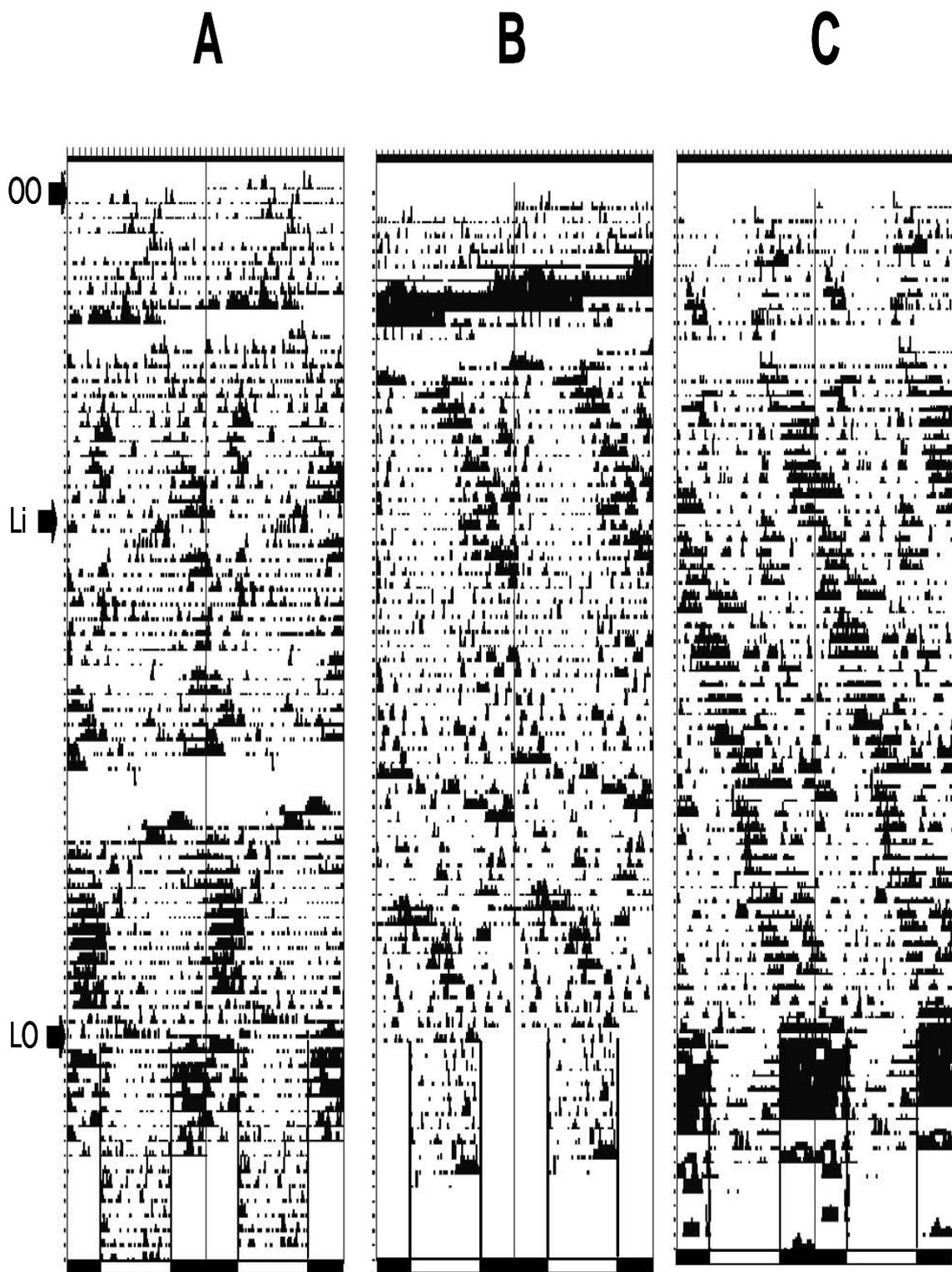


Figura 8. . Actogramas de doble gráfica de la actividad locomotriz en jerbos machos. Las flechas indican los diferentes ciclos: LO, luz-oscuridad; OO, oscuridad constante y Li el comienzo de la ingesta de litio. Nótese cómo se alarga el periodo en A, después de la ingesta de Li.

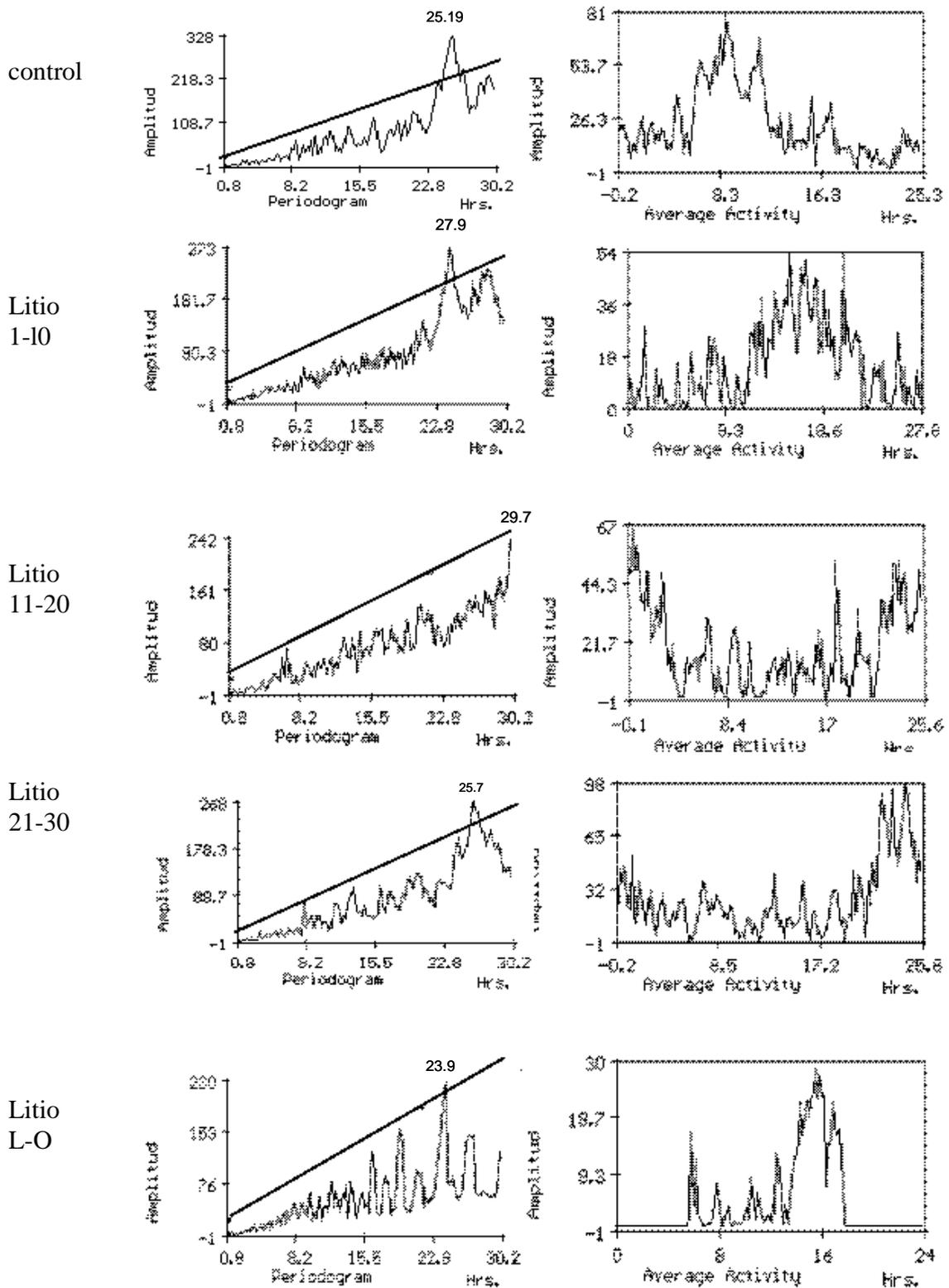


Figura 8D, periodogramas y curvas promedio de actividad de cada una de los segmentos de tiempo, considerados en el protocolo experimental en machos. Se indica el valor del periodo dominante.

La figura 9 muestra los valores promedio de los periodos de los ritmos de actividad en hembras, los cuales fueron obtenidos mediante el análisis de periodograma de DISPAC. Se graficaron los promedios de la condición control y de los obtenidos durante los 30 días de duración del tratamiento de LiCl, divididos en bloques de 10 días. En general existe una disminución no significativa del periodo durante los primeros 20 días de tratamiento, y en los siguientes 10 días se observa un aumento significativo del periodo (T de Student,  $P < 0.05$ ). Durante la etapa no experimental las hembras presentan en promedio un ritmo circadiano de actividad locomotriz con periodo de 24.5 (EE  $\pm 0.242$ ) horas, mientras que en los primeros días del tratamiento con LiCl periodo disminuye a 24.1 (EE  $\pm 0.386$ ) horas, los siguientes diez días presenta un aumento ligero, 24.2 (EE  $\pm 0.222$ ) horas y al final del tratamiento de litio presenta un aumento en su periodo con un valor de 24.8 ( $\pm$  EE 0.295) horas. Por otra parte, en el promedio del periodo en los machos no se observó ninguna diferencia significativa entre los días control y los días del tratamiento con LiCl.

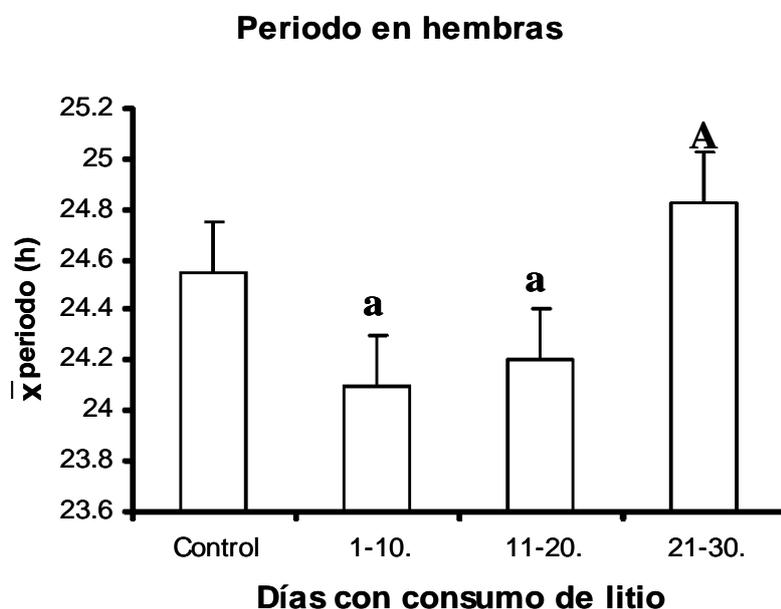


Figura 9. Gráfica que muestra el promedio total  $\pm$  EE de la longitud del periodo del ciclo de actividad en hembras, durante los días control y con consumo de LiCl agrupados en bloques de diez días cada uno (1-10, 11-20 y 21-30). Las letras indican diferencias significativa  $P < 0.05$  (prueba T de Student).

No obstante, sí se presentaron diferencias entre géneros. En la gráfica de la figura 10 se muestran los promedios de los periodos durante los días controles y los días experimentales en machos y hembras. Las barras blancas están representando los valores promedio ( $\pm$  EE) de los machos y las grises los de las hembras, la prueba estadística del análisis de varianza indica que existió durante el día onceavo al veinteavo un valor de significancia ( $P < 0.05$ ) entre machos hembras; así mientras el valor promedio del periodo en los machos en esa etapa es de 25.3 ( $EE \pm 0.790$ ) horas en las hembras es de 24.2 ( $EE \pm 0.222$ ) horas.

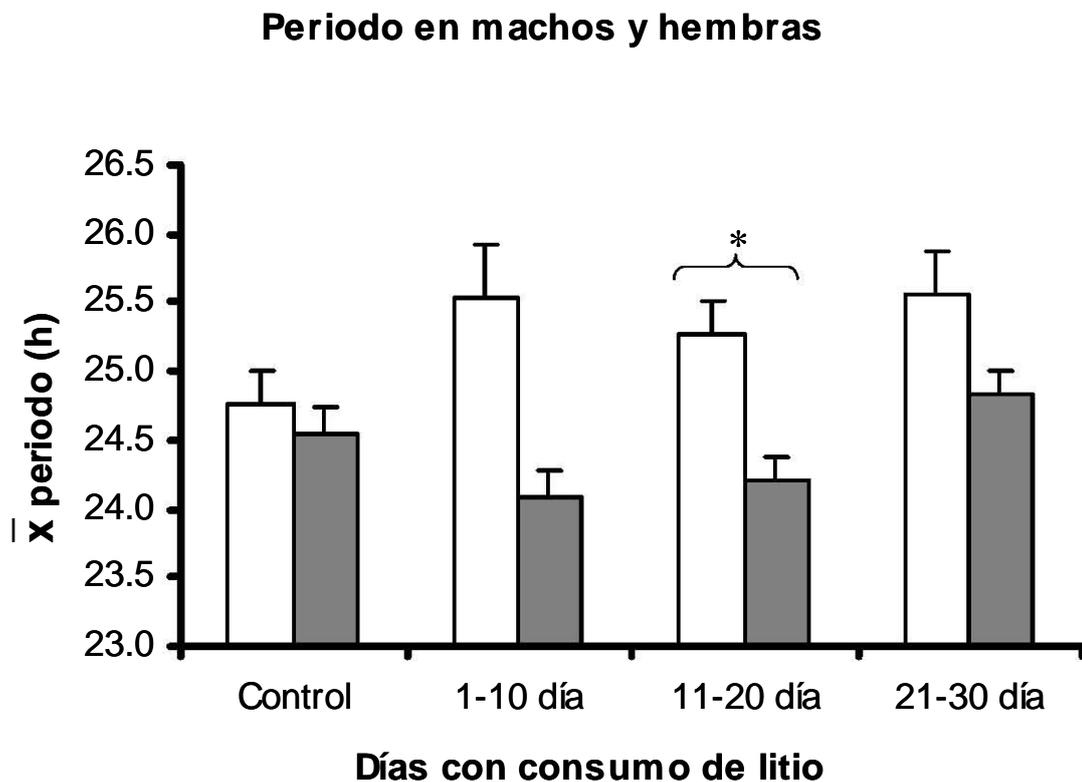


Figura 10. Gráfica que muestra el promedio total  $\pm$  EE de la longitud del periodo del ciclo de actividad locomotriz en jerbos machos (barras blancas) y jerbos hembras (barras grises), durante los días control y con consumo de LiCl; los cuales se agruparon en tres bloques de diez días cada uno (1-10, 11-20 y 21-30). Nótese cómo en los machos se alarga el periodo y en hembras se acorta. El asterisco indica diferencia significativa  $P < 0.05$  (prueba de T de Student).

En la tabla I se presentan los valores del promedio de los periodos de machos y hembras así como su error estándar ( $\pm$  EE).

	<b>Control</b>	<b>1-10 día</b>	<b>11-20 día</b>	<b>21-30 día</b>
<b>Machos (Error estándar)</b>	24.753 ( $\pm 0.179$ )	25.53 ( $\pm 0.909$ )	25.28 ( $\pm 0.790$ )	25.567 ( $\pm 0.669$ )
<b>Hembras (Error estándar)</b>	24.549 ( $\pm 0.242$ )	24.097 ( $\pm 0.386$ )	24.202 ( $\pm 0.222$ )	24.83 ( $\pm 0.295$ )

Tabla I. Valores de los promedios del periodo  $\pm$  EE en horas de la actividad locomotriz de jerbos machos y hembras en los días control y los días de consumo de LiCl, divididos en tres etapas de diez días cada una.

En la figura 11 se muestran los valores promedio de alfa en machos, es decir del valor en horas del bloque principal de la actividad locomotriz obtenida mediante la curva promedio ajustada al valor del periodograma, la gráfica, como las anteriores se compone de 4 estadios en donde se presentan los días controles y los experimentales divididos en 10 días cada uno. Al aplicar el análisis de varianza se puede ver que existe una diferencia significativa ( $P < 0.05$ ) en los machos entre la etapa control y en el periodo que comprende del día once al veinte; así como entre la etapa control y los últimos diez días de consumo de LiCl; no así en los primeros diez días de la ingesta de LiCl. Así, mientras que en la etapa control el valor promedio de alfa es de 12 h (EE  $\pm 1.2$ ), en la primera etapa del litio es de 15.2 h (EE  $\pm 2.4$ ), en la segunda etapa de litio es de 15.7 h (EE  $\pm 1.19$ ) y en la etapa final se da un decremento con un valor de 14.8 h (EE  $\pm 1.4$ ).

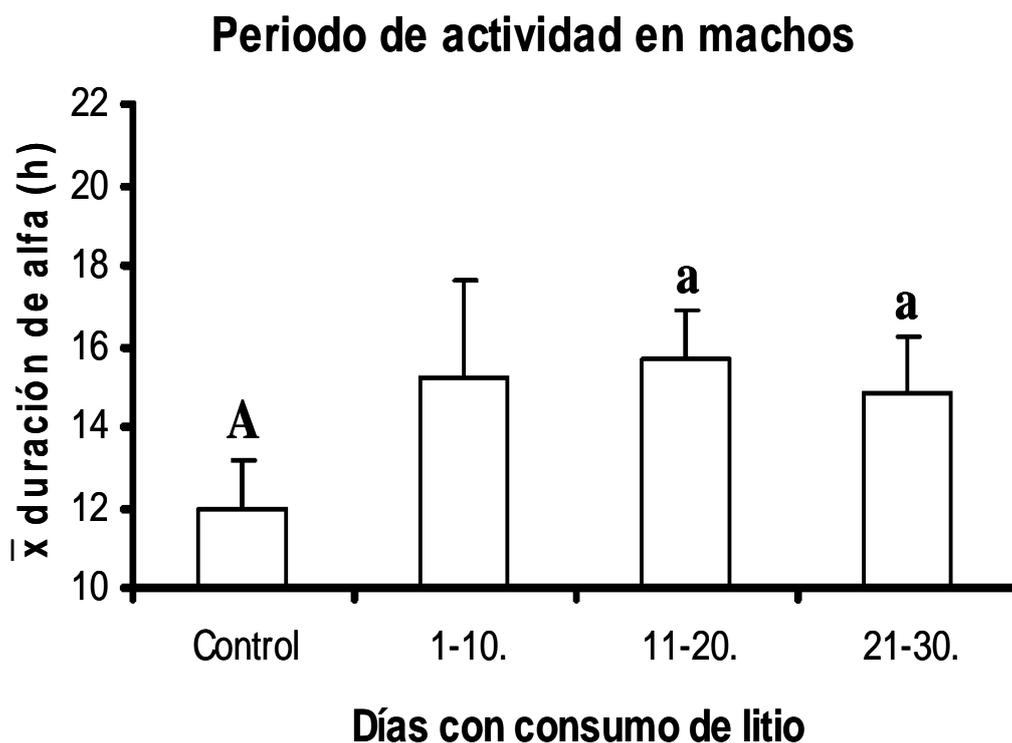


Figura 11. Gráfica que muestra el promedio total  $\pm$  EE de la duración de alfa en horas en jerbos machos durante los días control y con consumo de LiCl; los cuales se agruparon en tres bloques de diez días cada uno (1-10, 11-20 y 21-30). Nótese cómo alfa aumenta en los días 1-20. Las letras indican diferencia significativa  $P < 0.05$  (prueba de T de Student)

Por otra parte, en las hembras también se dieron diferencias significativas en los valores promedio de alfa (figura 12), en la gráfica se notan dichas diferencia entre la etapa control y los primeros diez días del tratamiento, así como los últimos diez días; además también se observan diferencias entre los días del tratamiento, la cual se da entre los primeros diez días y la siguiente etapa que comprende del día once al veinte. Las hembras se encuentran con un valor promedio de alfa de 11.4h (EE  $\pm$ 1.97) durante los diez controles, posteriormente alfa aumenta a 16.8h (EE  $\pm$ 0.217), pero en los siguientes diez días se da un decremento de 12.2h (EE  $\pm$ 1.5) y finalmente en los últimos diez días el valor promedio de alfa es de 11.8h (EE  $\pm$ 1.6).

## Periodo de actividad en hembras

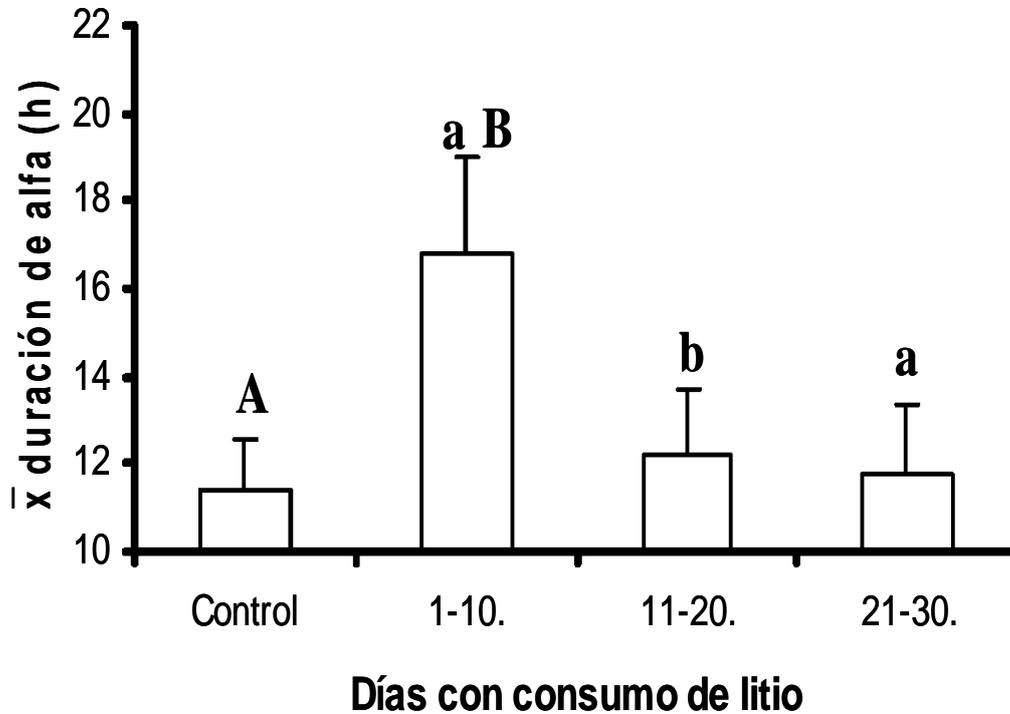


Figura 12. Gráfica que muestra el promedio total  $\pm$  EE de la duración de alfa en horas en jerbos hembras durante los días control y con consumo de LiCl; los cuales se agruparon en tres bloques de diez días cada uno (1-10, 11-20 y 21-30). Nótese cómo alfa aumenta durante los días 1-10. Las letras indican diferencia significativa  $P < 0.05$  (prueba de T de Student).

En la gráfica correspondiente a la figura 13 se observan los valores promedios de alfa de machos, representados por barras blancas y los de hembras con barras grises. En la gráfica se aprecia que las diferencias con valores significativos entre género se dan durante el tratamiento con LiCl y se presentan en la etapa que comprende del día once al día veinte y durante los últimos diez días. En la tabla II se presentan los valores durante el experimento así como sus errores estándar y sus desviaciones estándar.

## Periodo de actividad en machos y hembras

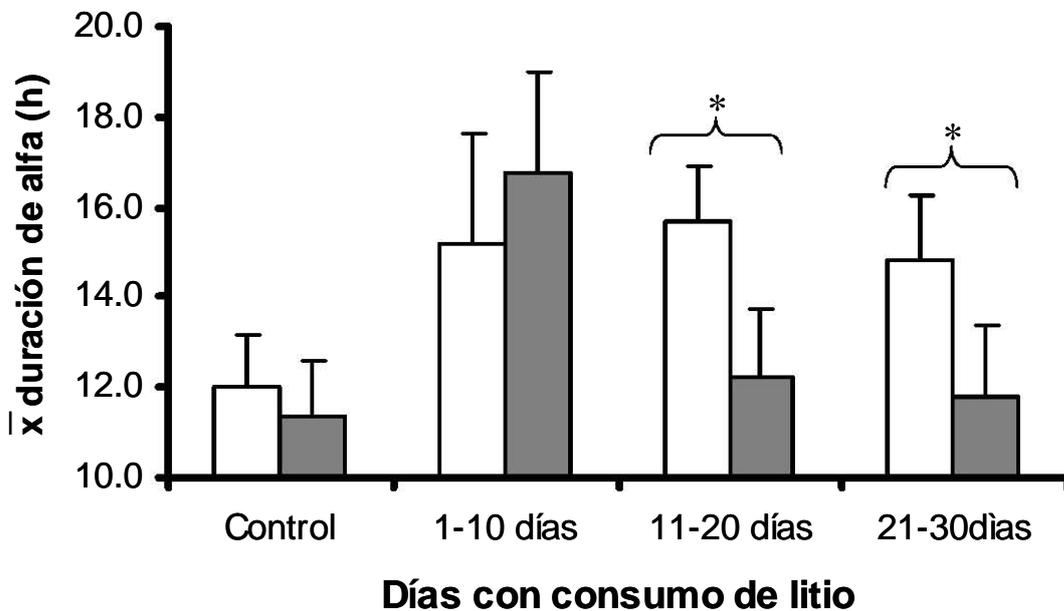


Figura 13. Gráfica que muestra el promedio total  $\pm$  EE de la duración de alfa en horas en machos (barras blancas) y hembras (barras grises) durante los días control y con consumo de LiCl; los cuales se agruparon en tres bloques de diez días cada uno (1-10, 11-20 y 21-30). Nótese cómo alfa aumenta en machos y en hembras disminuye. Los asteriscos indican diferencia significativa  $P < 0.05$  (prueba de T de Student)

Mientras los machos presentan un valor de alfa durante la segunda etapa del litio de 15.7h (EE  $\pm$ 1.19), las hembras tienen un valor menor que es de 12.2h (EE  $\pm$ 1.53) y en los últimos diez días los machos tienen un valor promedio de alfa de 14.8h (EE  $\pm$ 1.40) y las hembras de 11.8h (EE  $\pm$ 1.61).

	<b>Control</b>	<b>1-10 días</b>	<b>11-20 días</b>	<b>21-30 días</b>
<b>Machos (Error estándar)</b>	11.982 (±1.209)	15.167 (±2.470)	15.681 (±1.197)	14.82 (±1.408)
<b>Hembras (Error estándar)</b>	11.394 (±1.197)	16.765 (±2.217)	12.202 (±1.535)	11.78 (±1.610)

Tabla II. Valores promedio de alfa y errores estándar en jerbos machos y hembras durante los días control y con consumo de LiCl, el cual es dividido en tres etapas de diez días cada una.

### **Ritmos ultradianos.**

Siguiendo con el análisis de la actividad locomotriz, se graficaron los valores de las frecuencias de los brotes de ritmos ultradianos de actividad mediante análisis espectral de Hamming con el programa DISPAC. En la figura 14 se ven dichos valores en hembras, se presentan con línea gris la etapa control del experimento y con una línea negra los últimos diez días (21-30) de la ingesta de LiCl. Así, mientras que en la etapa control se observa una dominancia de ritmos ultradianos con valores de 2 y 12; en los últimos diez días las frecuencias predominantes corresponde a los ritmos ultradianos con valores de 2, 4 y 8.

### Ultradianos en hembras

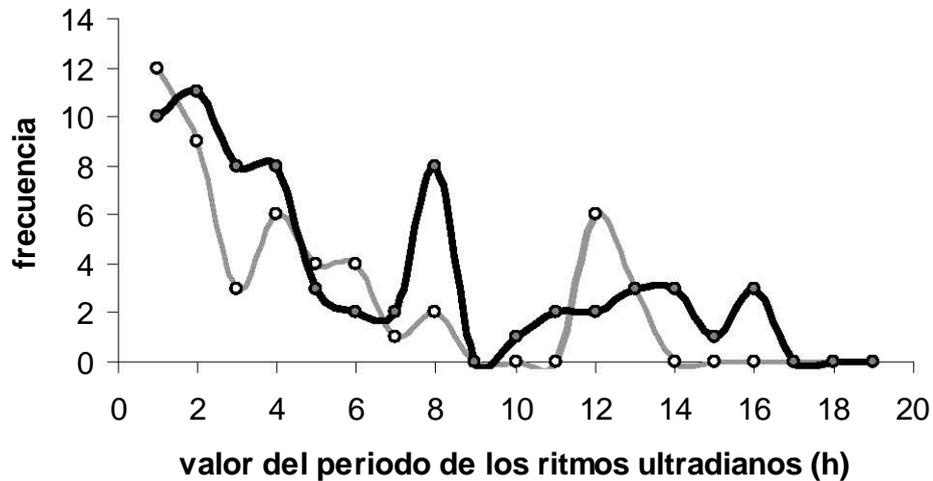


Figura 14. Gráfica que muestra la frecuencia de los ritmos ultradianos y sus valores en horas en jerbos hembras durante los días control (línea gris) y los días 21-30 con consumo de LiCl (línea negra). Los ritmos ultradianos fueron obtenidos mediante el análisis de Hamming. Nótese el cambio de ritmos ultradianos en los días control y en los últimos días con consumo de LiCl.

Mientras tanto en los machos (figura 15), la gráfica muestra que durante la etapa control del experimento las frecuencia de ritmos ultradianos predominantes son aquellas que tienen un valor de 8; mientras que en los últimos diez días de la ingesta de litio, predomina una frecuencia de ritmos ultradianos con valores de 3 y además se observa un ligero aumento del resto de las frecuencias en comparación con la etapa control.

### Ultradianos en machos

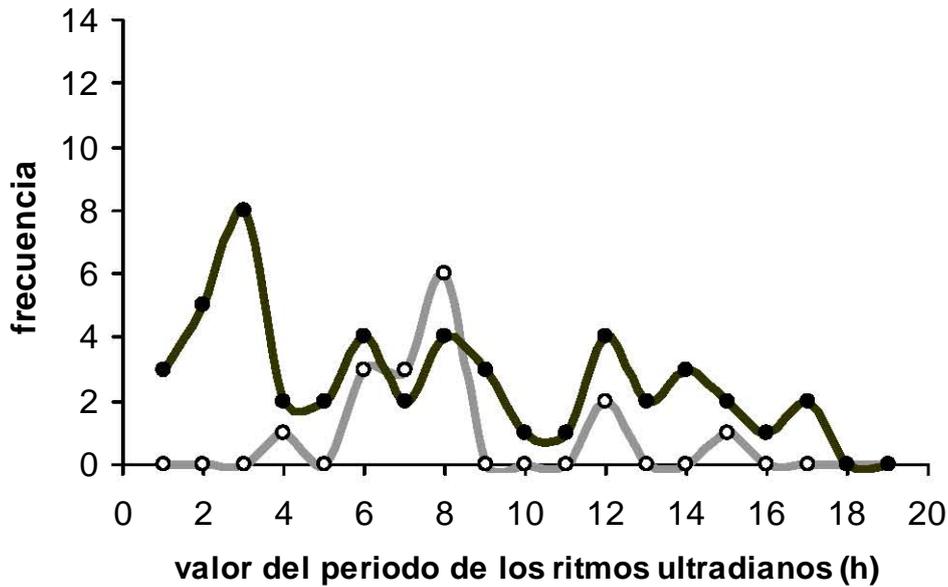


Figura 15. Gráfica que muestra la frecuencia de ritmos los ritmos ultradianos y sus valores en horas en jerbos machos durante los días control (línea gris) y los días 21-30 con consumo de LiCl (línea negra). Los ritmos ultradianos fueron obtenidos mediante el análisis de Hamming. Nótese el cambio de ritmos ultradianos en los días control y en los últimos días con consumo de LiCl.

Finalmente, en la gráfica de la figura 16, se aprecian los cambios de fase tanto de hembras como de machos al principio y al final del experimento. Así, mientras que en las hembras el comienzo de actividad se da aproximadamente a las 6:00 horas en machos es aproximadamente a las 9:20 horas. Al final del experimento, la hora de inicio de actividad en hembras es a las 9:10 horas, en los machos se presenta aproximadamente a las 11:00 horas.

### Cambio de fase en machos y hembras

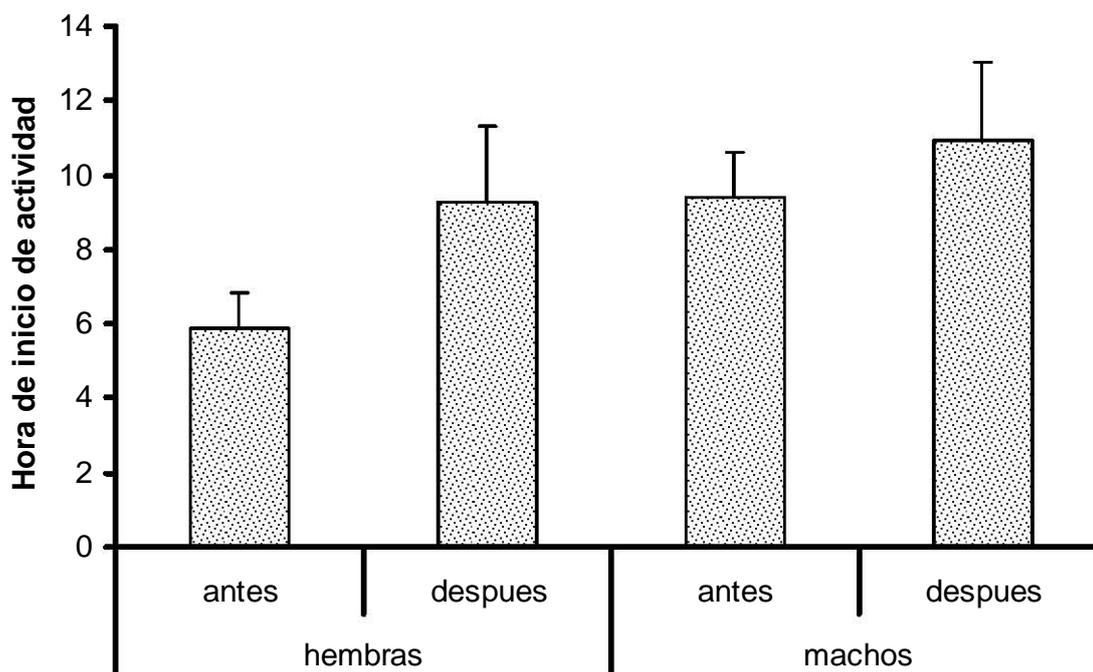


Figura 16. Gráfica que muestra el cambio de fase ( $\pm$  EE) del inicio de actividad en los jerbos hembras y machos al principio del protocolo (antes) y al final del tratamiento con LiCl (después). Nótese cómo el inicio de actividad se retrasa después de consumir LiCl tanto en machos como en hembras.

### Consumo de litio

En la figura 17, se encuentra representado el consumo promedio del volumen de agua con LiCl en mililitros de machos y hembras durante todo el experimento; se observa que los machos consumieron más mililitros de litio que las hembras por una diferencia de aproximadamente 127 ml, pues mientras el promedio de mililitros total consumido por las hembras es de 413.7 ml (DE 25.43) en los machos es de 541.2 (DE 15.21). Sin embargo, no existe diferencia significativa entre géneros.

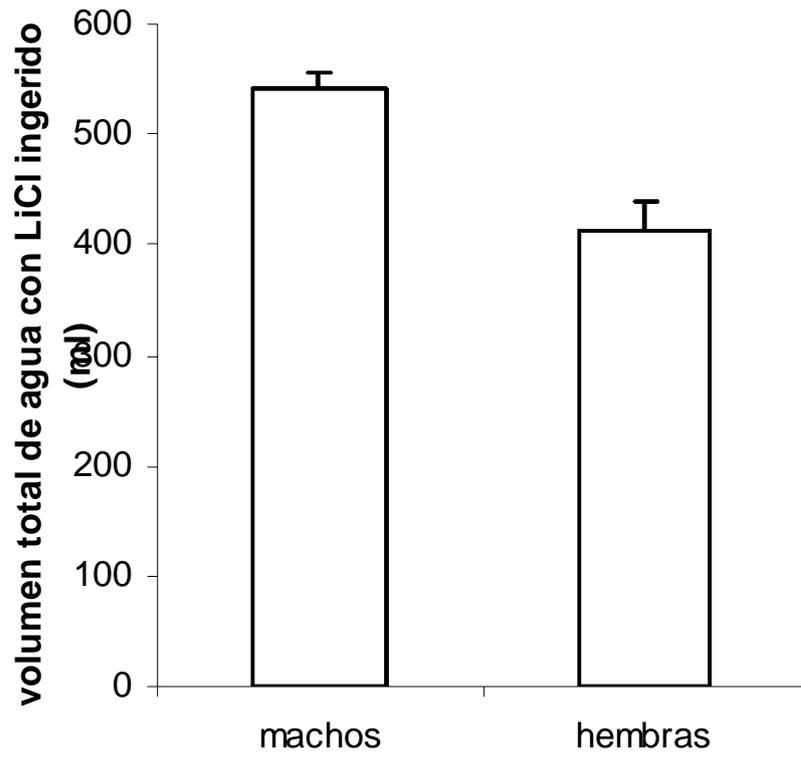


Figura 17. Gráfica que muestra el consumo promedio del volumen de agua con LiCl 0.1mM en jerbos machos y hembras durante el experimento. Nòtese cómo los machos ingirieron más que las hembras.

## Registros de sueño

En la figura 18, se observan los trazos del registro del EEG de los 3 estados de vigilancia en la corteza occipital de los jerbos; definiendo así la vigilia, sueño de ondas lentas y sueño de movimientos oculares rápidos. En la figura del electrocorticograma se puede observar un minuto completo de registro.

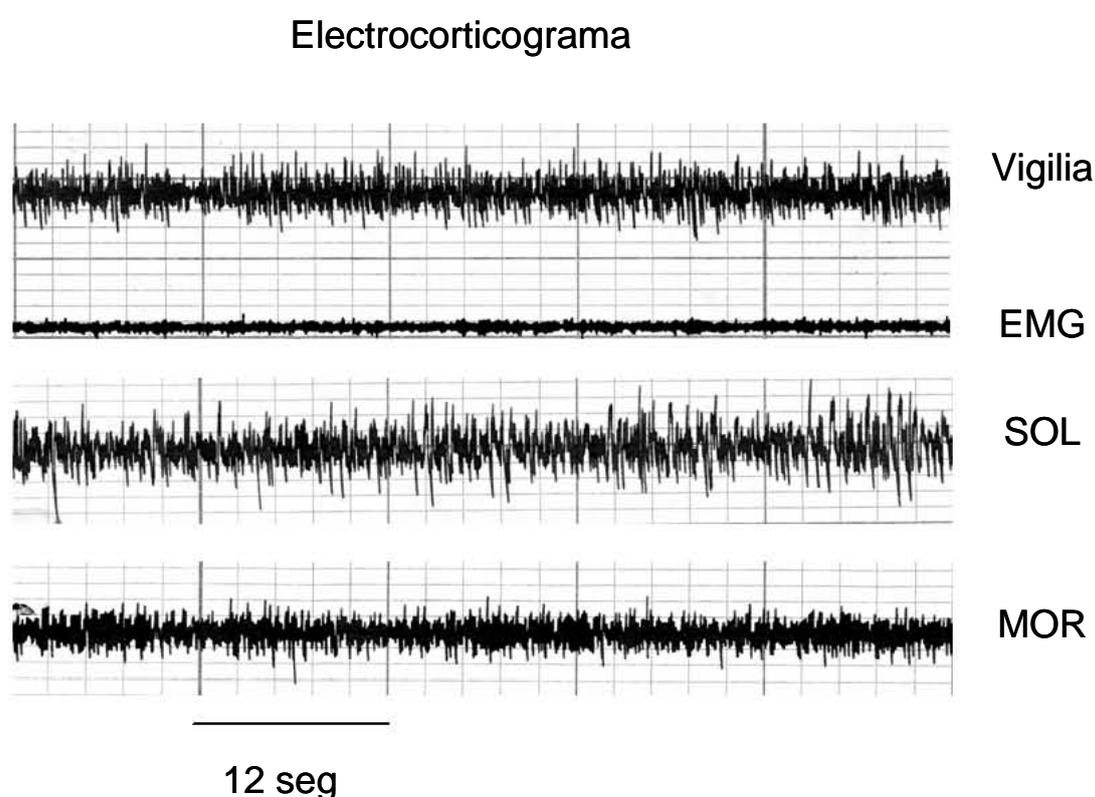


Figura 18. Electrocorticograma de los estados de vigilancia en jerbos. En la figura se muestra la vigilia (VIG) y la actividad de los músculos del cuello (EMG), en medio se muestra el sueño de ondas lentas (SOL) y abajo el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR). La longitud de la muestra representa un minuto de registro.

En la figura 19, se pueden observar las comparaciones entre los valores promedio del gripo de jerbos que consumió crónicamente LiCl en el agua durante cuatro semanas y el grupo control, para cada una de las etapas de vigilancia: vigilia, SOL y MOR. Podemos

ver que los animales que consumieron litio tienen un porcentaje ligeramente mayor de 58.59% (EE  $\pm$ 1.36) en la vigilia que en los controles cuyo valor es de 55.37% (EE  $\pm$  2.64). Por otra parte, en SOL los controles tienen un porcentaje mayor con valor de 36.36% (EE  $\pm$ 2.31) al del grupo que consumió litio 32.92% (EE  $\pm$ 1.15) Mientras que, el porcentaje de MOR es muy similar entre los experimentales 8.48% (EE  $\pm$  0.53) y los controles 8.35% (EE  $\pm$  1.14). Sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

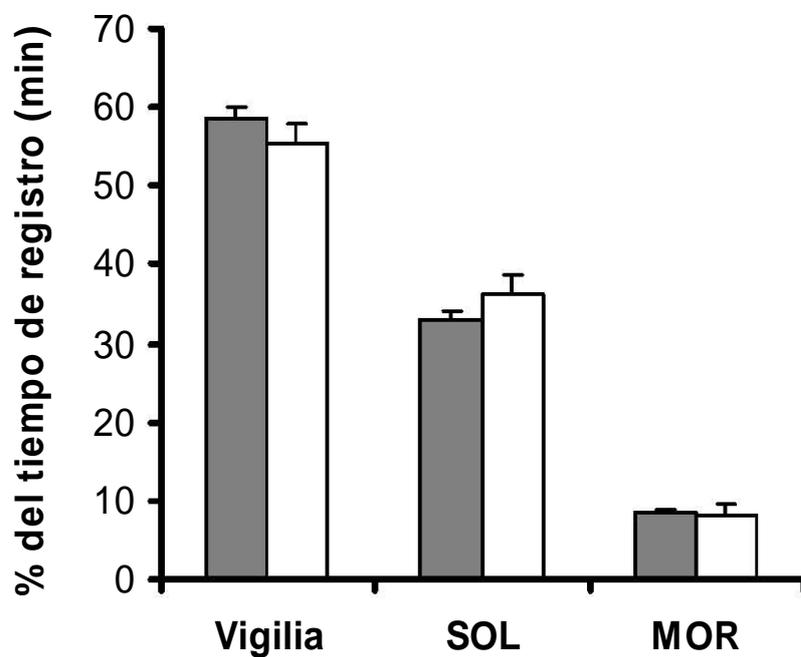


Figura 19. Gráfica que muestra los porcentajes del tiempo de registro para vigilia, SOL y MOR en jerbos con controles (barras blancas) y con consumo de litio (barras grises)  $\pm$ EE.

Nótese que el litio aumenta ligeramente la vigilia y disminuye SOL. No existieron diferencia significativa  $P < 0.05$ .

En la figura 20 se muestra la distribución de vigilia, SOL y MOR del grupo control cada 2 horas durante 24 horas, presentándose el encendido de las luces a las 08:00 h. Se observan graficados los porcentajes promedio cada dos horas y con líneas para cada valor y sus errores estándar. Desde las 10:00, a las 16:00 h existe un mayor porcentaje de vigilia, a las 18:00 disminuye y de las 20:00 a las 6:00 horas es menor que en la primera mitad del

registro. Mientras que en SOL se da un pico claro a las 18:00 y MOR llega a presentar su pico más elevado a las 6.00 horas.

Por otra parte, en la figura 21 se observan las distribuciones de vigilia, SOL y MOR cada dos horas, por 24 horas en los jerbos experimentales ( $n = 3$ ). El registro se inicio a las 11:30 horas en fotoperiodo 12:12. Cada valor del porcentaje tiene representado con líneas su error estándar. En la vigilia se dan dos picos, uno a las 17:30 horas y otro a las 7:30 horas, coincidiendo con los valores más bajos de SOL. Mientras que en MOR sólo se observa un pico que se presenta a las 23:30 horas. Y el pico de SOL se da principalmente entre las 1:30 y las 3:30 horas.

En la tabla III se muestran los promedios de los valores cada dos horas de vigilia, SOL y MOR, así como sus errores estándar en los jerbos controles. En la tabla IV se observan los valores promedio de vigilia, SOL y MOR así como sus errores estándar del grupo de jerbos que consumieron litio.

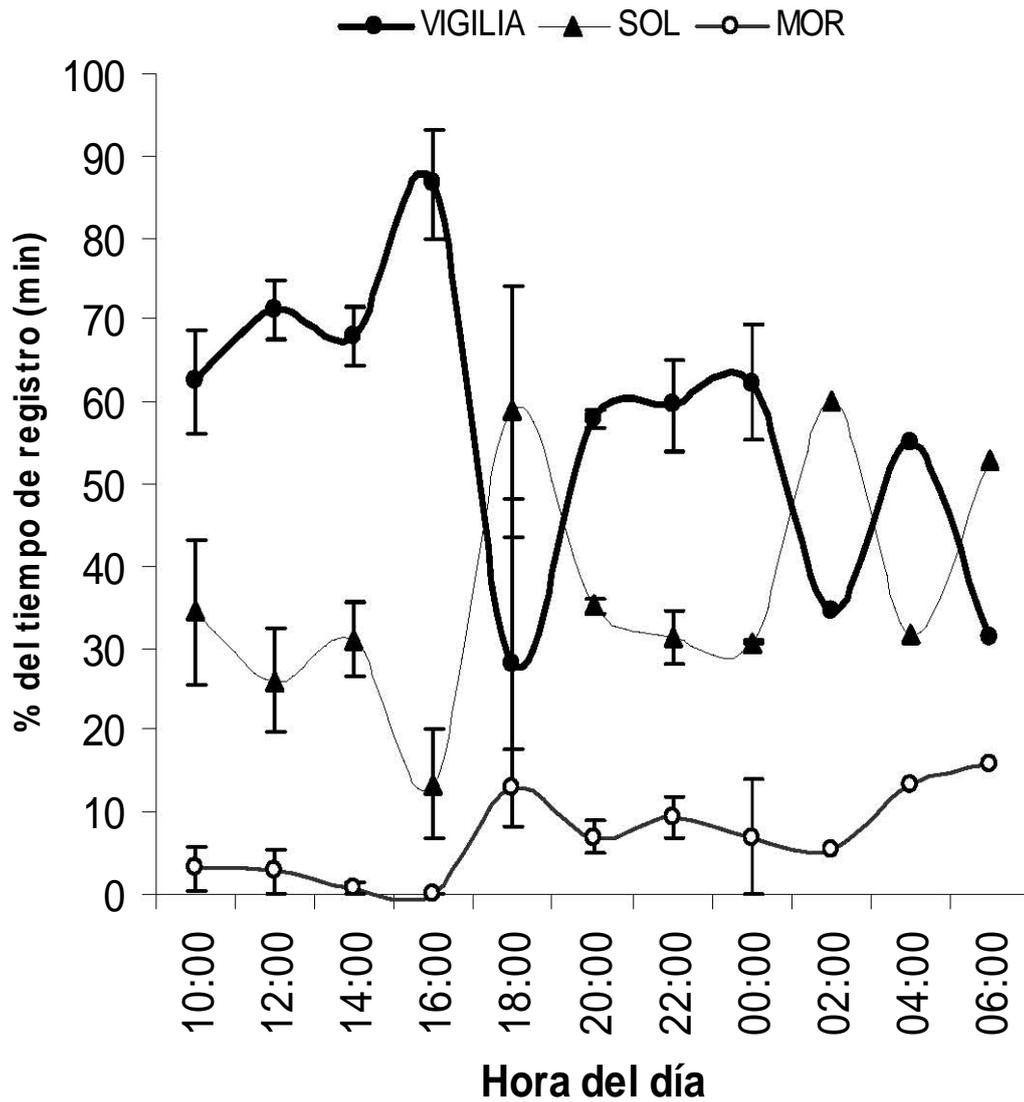


Figura 20. Gráfica que muestra los porcentajes del tiempo de registro  $\pm$  EE para vigilia (línea negra), SOL (línea con triángulos) y MOR (línea con círculos) en jerbos controles durante 24 horas continuas. Nótese el pico de vigilia que se da antes del encendido de las luces ( $n = 2$ ).

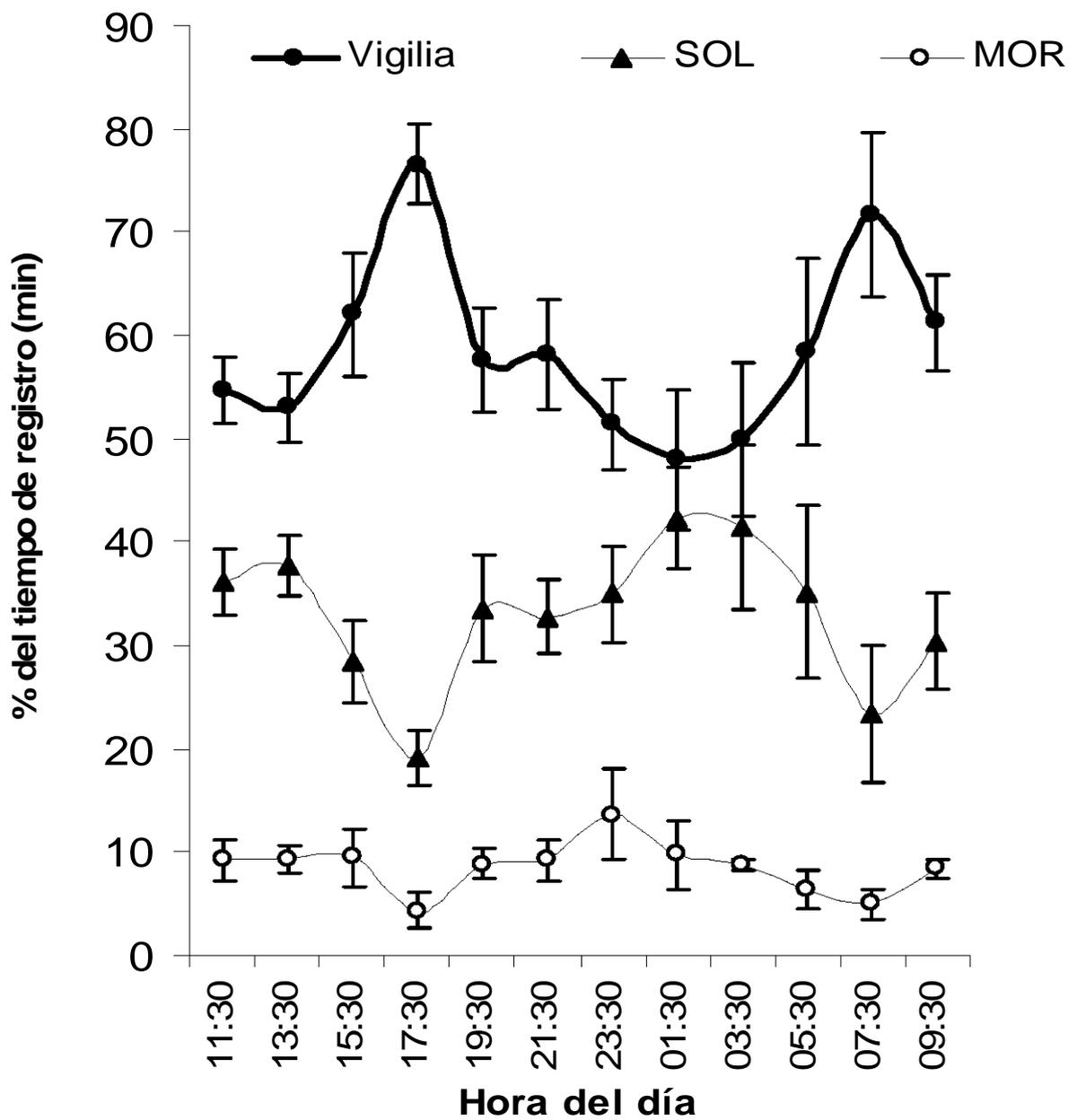


Figura 21. Gráfica que muestra los porcentajes del tiempo de registro  $\pm$  EE para vigilia (línea negra), SOL (línea con triángulos) y MOR (línea con círculos) en jerbos con consumo de litio durante 24 horas continuas. Nótese los picos de vigilia que se dan al encendido y apagado de las luces ( $n = 3$ ).

hora	Vigilia	SOL	MOR
10:00	62.467 ± 6.27	34.467 ± 8.84	3.067 ± 2.57
12:00	71.233 ± 3.54	26.033 ± 6.27	2.733 ± 2.74
14:00	68.100 ± 3.60	31.100 ± 4.41	0.767 ± 0.00
16:00	86.667 ± 6.67	13.333 ± 6.67	0.000 ± 4.81
18:00	28.233 ± 20.06	58.900 ± 15.32	12.900 ± 2.00
20:00	57.900 ± 1.10	35.100 ± 0.90	7.000 ± 2.47
22:00	59.533 ± 5.74	31.233 ± 3.27	9.233 ± 6.94
00:00	62.400 ± 7.11	30.667 ± 0.17	6.933
02:00	34.700	60.000	5.300
04:00	55.000	31.700	13.300
06:00	31.200	53.000	15.800

Tabla III. Valores promedio en porcentajes de los tres estados de vigilancia: vigilia, SOL y MOR durante registro de 24 horas continuas en jerbos controles (n = 2)

Hora	Vigilia	SOL	MOR
11:30	54.600 ± 3.19	36.183 ± 3.16	9.217 ± 2.04
13:30	53.033 ± 3.26	37.717 ± 2.95	9.267 ± 1.35
15:30	62.017 ± 5.95	28.483 ± 3.99	9.500 ± 2.80
17:30	76.550 ± 3.85	19.083 ± 2.61	4.367 ± 1.71
19:30	57.533 ± 5.04	33.583 ± 5.08	8.883 ± 1.57
21:30	58.100 ± 5.31	32.683 ± 3.56	9.233 ± 2.00
23:30	51.400 ± 4.39	34.933 ± 4.72	13.667 ± 4.50
01:30	47.950 ± 6.86	42.333 ± 4.84	9.733 ± 3.27
03:30	49.917 ± 7.50	41.333 ± 7.95	8.733 ± 0.63
05:30	58.467 ± 9.10	35.117 ± 8.37	6.433 ± 1.92
07:30	71.667 ± 7.86	23.333 ± 6.73	5.000 ± 1.44
09:30	61.267 ± 4.67	30.383 ± 4.65	8.383 ± 0.83

Tabla IV. Valores promedio en porcentajes de los tres estados de vigilancia: vigilia, SOL y MOR de jerbos con consumo de LiCl durante 24 horas continuas (n = 3). Nótese el aumento en los valores de SOL.

## **DISCUSION**

La dosis de litio suficiente para producir concentraciones efectivas en suero varia entre las especies de mamíferos e incluso entre individuos (revisado en Klemfuss, 1992). Es importante mencionar que los efectos que el litio puede llegar a tener sobre el ritmo de actividad locomotriz dependen de la manera en la cual sea administrado e incluso en qué presentación; es decir, si como cloruro, carbonato, etc. En este trabajo el litio fue administrado como cloruro diluido en agua. Se sabe que el litio genera polidipsia y a su vez poliuria con pérdida de sodio como consecuencia, de tal manera que esta vía de administración pudo ocasionar una mayor ingesta de agua con litio y para la prevención de una descompensación de sodio de vez en cuando se les suministraba sal de mesa; sin embargo no se prestó mayor atención a estos efectos del litio. En un estudio etológico de jerbos donde una de las conductas a evaluar fue la ingesta de agua, se observó que los machos beben más que las hembras (Pietrewicz et al, 1982). En el presente estudio, se observó también una diferencia en el promedio de ingesta entre machos y hembras, siendo nuestros resultados congruentes con el dato anteriormente mencionado, pues los machos ingirieron más que las hembras.

En el trastorno bipolar la concentración terapéutica efectiva se encuentra en el rango de 0.5-1.2 mmol/L a una dosis típica en el humano de 0.3-0.6 mmol de litio/kg/día, experimentos con litio han establecido que la dosis en la rata es de 2-4 mmol/kg/día y en el hámster de 5-10 mmol/kg/día. En base a los datos anteriores y de acuerdo a los resultados obtenidos, el promedio aproximado de ingesta diaria de LiCl en los jerbos durante el experimento fue semejante al empleado en hámster.

Debido a que el litio es un elemento metálico, una vez ingerido en administración crónica, se va acumulando en la sangre; Klemfuss y Kripke (1987) encontraron que el litio retrasa la fase circadiana en rueda de actividad en ratas, tanto si es administrado en la dieta

como si es suministrado de manera subcutánea. Por otra parte Takahashi y sus colegas en el mismo año reportaron un incremento en el periodo circadiano de la actividad locomotriz en la rata por medio de la administración intracerebral. La administración aguda de litio parece no tener efecto sobre la fase y el periodo de los ritmos circadianos (Klemfuss, 1992); por lo tanto, es importante tomar en cuenta el tiempo del tratamiento y el tipo de dosis.

Las diferencias en el periodo del ritmo de actividad locomotriz observado entre machos y hembras, es posible que seas debidos a una respuesta diferencial entre géneros. En México se reportó en un estudio que las mujeres llegan a ser hospitalizadas por trastorno bipolar con más frecuencia que los hombres; además, dichos brotes de la enfermedad se presentan durante el periodo premenstrual y la menopausia, sobre todo con periodos de manía en el primer caso y depresión en el segundo (Lara y Méndez, 2004) por lo que es posible que exista una predisposición a presentar síntomas de bipolaridad debido a los cambios endocrinos relacionados con los ciclos menstruales. Se sabe que existen diferencias en cuanto a la ansiedad, desordenes afectivos y desordenes del humor entre hombres y mujeres. En un estudio en el que se uso al jerbo como modelo de ansiedad se observó que no había una diferencia significativa entre machos y hembras, sin embargo se notó que las hembras presentan una mayor conducta exploratoria, menos actividad social y conducta agresiva, en comparación con los machos (Bridges yStarkey, 2004).

Un estudio etológico realizado bajo condiciones naturales de luz, mostró que los jerbos son crepusculares y que presentan un ritmo de actividad bimodal, sin embargo se sugiere que el tipo de actividad que pudiera presentar está relacionado con la variabilidad de la temperatura en el ambiente (Pietrewicz et al, 1982).

El litio incrementa el periodo en diversos ritmos circadianos de invertebrados (cucarachas, *Drosophila*, etc) y vertebrados (ratón, rata, hámster en rueda de actividad) en

condiciones constantes de luz u oscuridad. En este trabajo, las hembras tienden a disminuir su periodo durante la ingesta de litio, sin embargo, al final del experimento aumenta el periodo. Por otra parte en los machos, el periodo aumentó desde la primera semana de ingesta. Aunque existen reportes en que el Li acorta el periodo en algunos organismos es insuficiente la información para discutir de qué depende tal efecto en las hembras. Sin embargo, se sabe que el litio interfiere con la liberación de varias hormonas, incluyendo la hormona tiroidea, vasopresina, melatonina, aldosterona e insulina (revisado en Klemfuss, 1992), lo que deja abierto todo un campo de investigación.

Se ha reportado que el litio, en su rango terapéutico, altera ritmos con periodos ultradianos e infradianos, observándose un incremento entre los episodios de manía y depresión por semanas en pacientes bipolares (revisado en Klemfuss, 1992). En nuestros caso, tanto en machos como en hembras hay actogramas en los que se observan brotes de actividad con periodos ultradianos antes de ingerir el LiCl y bajo el efecto del litio estos brotes tienden a disminuir; sin embargo, una vez hecho el análisis espectral para los ultradianos, en machos se observa que hay un aumento en brotes ultradianos de actividad con periodos bajos (2- 4 horas), pero sin dejar de existir aquellos que se encuentran en una gama de 4 a 20 horas. También se observó que solo en las hembras, durante la última etapa del tratamiento con litio hay un aumento en el periodo de los ritmos ultradianos con valor de 8 horas a comparación con la etapa control, en donde fueron más frecuentes los ciclos de 12 horas.

Se había reportado en un experimento con jerbos machos y hembras en rueda de actividad y en fotoperiodo 12:12, que en ambos sexos se incrementa la actividad poco tiempo después del apagado de las luces, presentándose un pico durante la primera mitad de la fase oscura, teniendo un ritmo unimodal; sin embargo las diferencias se deben a que las hembras corren más, y más rápido que los machos (Roper, 1976), sin embargo un

estudio realizado bajo condiciones naturales de luz, mostró que los jerbos son crepusculares y que presentan un ritmo de actividad bimodal, y sugiere que el tipo de actividad que pudiera presentar está relacionada con la variabilidad de la temperatura en el ambiente (Pietrewicz et al, 1982).

En un experimento realizado con roedores de laboratorio, se observó la actividad locomotriz con rueda de actividad y encontrándose que entre los jerbos que estuvieron en fotoperiodo 12:12, había algunos organismos nocturnos que mostraban brotes de actividad durante las horas de luz. Estos organismos “diurnos” iniciaban su actividad poco tiempo después del encendido de las luces, con poca actividad durante la etapa de oscuridad, predominando sin embargo una tendencia hacia ser diurnos. Además presentaron un ritmo bimodal, con un comienzo de actividad, así como un pico de actividad locomotriz, dado por la transición de luz a oscuridad. El periodo reportado para el ritmo circadiano en condiciones constantes fue de  $24.24 \pm 0.04$  h (Refinetti, 2006); dicho valor, coincide con el de este trabajo, el cual es de  $24.8 \pm 0.18$  horas en machos. Aunque en el trabajo de Refinetti (2006) no se analizaron hembras, en este trabajo se obtuvo para este grupo de animales un valor del periodo de  $24.5 \pm 0.24$  horas. También se ha reportado que el valor del periodo es variable según la intensidad de la luz, Klaus et al. (2000) reportó un valor de  $23.7 \pm 0.08$  horas a 5 lux y de  $25.5 \pm 0.19$  horas a 450 lux. Cabe destacar, que los trabajos anteriores sólo se realizaron en machos. Aunque en el presente trabajo se uso luz roja tenue (1-3 lx), el valor del periodo es más cercano al reportado en condiciones de oscuridad constante.

Es importante notar que los datos disponibles sobre la ritmicidad circadiana de la especie, no son constantes, pues se han reportado patrones diurnos, crepusculares y nocturnos. Según Lerwill (citado en Weinert et al., 2007) los jerbos son activos durante las 24 horas del día con un ligero aumento en la actividad durante el periodo oscuro.

En experimentos anteriores, se ha reportado que el tratamiento con litio tiene una tendencia a acortar el  $\alpha$  de la actividad locomotriz en cucarachas, hámsters y ratas; el litio también parece acortar el pico nocturno de melatonina e incluso se ha reportado que puede llegar a ocasionar *splitting* (revisado en Klemfuss, 1992). En este trabajo, tanto machos como hembras presentan cambios significativos en  $\alpha$ . En machos, contrario a lo reportado,  $\alpha$  tiende a aumentar; mientras que en hembras, sólo durante la primera semana se da un aumento significativo de  $\alpha$  y en el resto del tratamiento  $\alpha$  disminuye considerablemente pareciendo alcanzar una etapa estable. Así, mientras que en hembras y machos  $\alpha$  aumenta durante los primeros diez días de consumo de LiCl, en hembras  $\alpha$  se reduce significativamente durante los días 11-20 del tratamiento con LiCl.

Experimentos realizados con ratones y ratas entre los dos sexos, se ha obtenido que las hembras presentan más armónicos cercanos a las 24 horas que los machos (revisado en Diez-Noguera, 1997). En el presente trabajo, podemos observar que antes del consumo de LiCl, las hembras presentaban ritmos ultradianos con valores de 2 y 12 horas y después del 30 días consumiendo LiCl, los ritmos ultradianos predominantes fueron aquellos con valores de 2, 4 y 8 horas; todos los valores son armónicos del valor circádico de 24 horas.

El litio tiene efectos en muchos ritmos de mamíferos en forma de un retraso de fase en la actividad locomotriz, aunque también se han reportado adelantos en el ritmo de temperatura corporal del humano, y en el ritmo de secreción de la melatonina en la rata (revisado en Klemfuss, 1992). En el presente trabajo se observa un retraso de fase, tanto en machos, como en hembras, debido a que el inicio promedio de actividad se presenta después del que tendrían los animales, previo al inicio de ingesta del litio. Lo anterior es congruente con los efectos de alargamiento del periodo según Pittendrigh (1981). En los mamíferos es fundamental el buen funcionamiento del reloj biológico, pues regula funciones fisiológicas y conductuales tales como la presión sanguínea, temperatura

corporal, funciones metabólicas y el ciclo sueño-vigilia. El ión de litio probablemente retarda procesos integrales en osciladores celulares.

El ión de litio compite con cationes endógenos en sitios de unión y receptores membranales ocasionando alteraciones y sobre características postsinápticas responsables de las acciones terapéuticas del litio. Así, éste ion puede bloquear u obstruir parcialmente algunos canales de potasio, e incluso estimular o inhibir la acción de la bomba sodio-potasio en las neuronas o en los astrocitos. Por otra parte, el litio interfiere con la acción de la adenilato ciclasa, la cual cataliza la producción del segundo mensajero el adenosin monofosfato cíclico (cAMP) en respuesta a la activación de receptores  $\beta$ -adrenérgicos y otros. Los agentes que modifican las concentraciones de cAMP son capaces de inducir cambios de fase o de periodo de los ritmos circadianos. Además el litio afecta el ciclo fosfoinositídico (revisado en Klemfuss, 1992).

Los blancos directos del litio incluyen la cinasa de glucógeno sintasa 3 (GSK-3), inositol monofosfatasa (IMPas), algunas monofosfoesterasas y fosfoglutamasa. La GSK-3 ha sido implicada en la regulación de la sinaptogénesis y del crecimiento axonal para explicar los efectos conductuales del litio, de tal manera que el litio actúa inhibiendo directamente la GSK-3 $\beta$ , la cual se asocia con inmovilidad conductual y la reducción de la conducta exploratoria en ratones, lo que quizá explica el efecto antimaniaco del litio (O'Brien et al., 2004). GSK-3 en humanos es codificada por 2 genes independientes, generando las proteínas GSK-3 $\alpha$  y  $\beta$ . Estudios en el genoma humano sitúan a dichos genes en una región que ha sido ligada al trastorno bipolar. La inhibición de la GSK-3 $\beta$  podría ser el mecanismo por el cual el litio alarga y estabiliza el periodo de los ritmos biológicos (citado en Benedetti, 2005). GSK-3 $\beta$  fosforila y estabiliza el receptor nuclear huérfano Rev-erba, el cual forma parte de los componentes negativos del reloj circadiano; así el tratamiento con litio conduce a la degradación rápida de Rev-erba y activación del

gene del reloj *Bmal1* (Yin et. al., 2005). También se ha relacionado la sobreexpresión de la GSK-3 $\beta$  con procesos de apoptosis neural. La actividad de la GSK-3  $\beta$  en células normales esta bajo el efecto inhibitorio de factores de crecimiento a través de una cascada de señalización de cinasas. Anormalidades en este proceso traen como consecuencias los procesos apoptóticos. El litio como inhibidor selectivo de la GSK-3  $\beta$  puede contribuir en parte a una función neuroprotectiva (Li et al, 2002).

La administración crónica del litio debe ser cuidadosamente controlada, pues puede llegar a ocasionar diabetes insípida en mamíferos, llevando a la incapacidad de concentrar la orina, incremento en el flujo de orina (poliuria) y pérdida de sodio. Debido a la pérdida de agua, el litio incrementa la sed y la ingesta de agua (polidipsia). (Klemfuss, 1992).

Otro de los efectos secundarios que puede ocasionar el tratamiento del litio es daño en la retina, particularmente si los animales se encuentran en luz brillante de 100 luxes o más (Klemfuss, 1992). En el presente estudio quizá no exista un efecto significativo en cuanto al daño retinal, puesto que básicamente se observó sincronización a los ciclos LO después de el tratamiento con LiCl.

El jerbo, al igual que el resto de los roedores a los que se han hechos estudios de sueño, presentan una actividad policíclica.

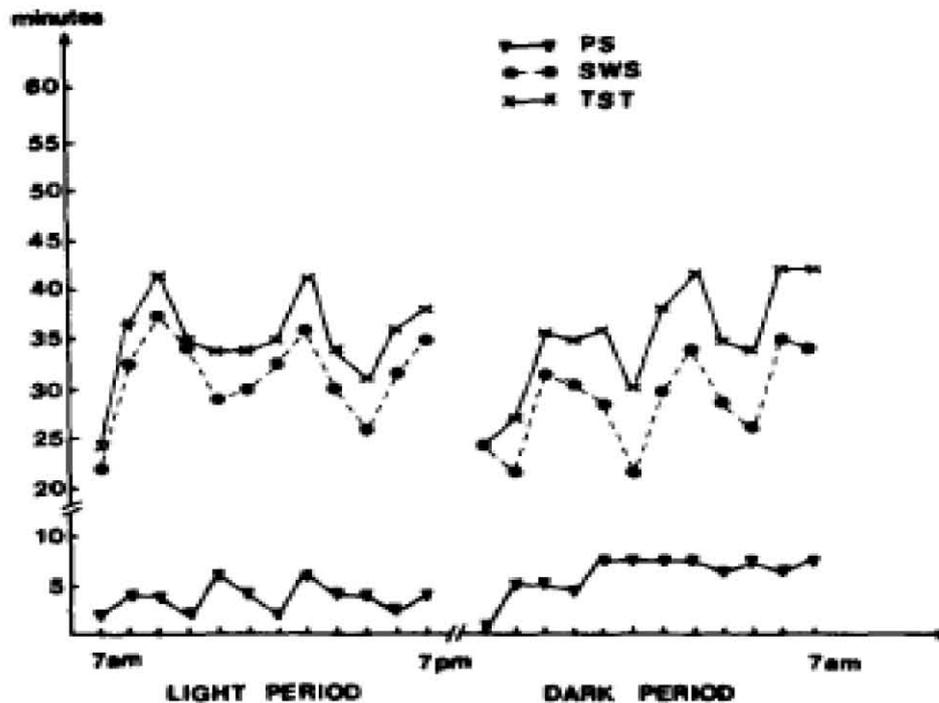


Figura 22. En la gráfica se representa el sueño de ondas lentas (SWS), sueño MOR (PS) y tiempo total de sueño (TST) en minutos durante la fase de luz y de oscuridad. Se aprecia el comportamiento policíclico del jervo en el ciclo sueño-vigilia (tomada de Veselinka, 1985).

En nuestro estudio, no existen cambios significativos en los porcentajes de las distintas etapas del sueño, a pesar de que se da un pequeño aumento en el porcentaje total de SOL en los animales que consumieron litio. Por otra parte, la distribución de las etapas del ciclo sueño-vigilia de los jervos controles es policíclica, como ha sido reportado por otros autores (Veselinka y Gordana, 1986) mientras que en los jervos que estuvieron bajo el tratamiento de LiCl se observa una clara modificación de la distribución del sueño, pues se presenta bimodal con una clara influencia del fotoperiodo, presentándose así disminución de la actividad durante la fase oscura y un pico de MOR. En estos experimentos no hubo suficientes registros para definir si existen diferencias entre genero, lo que deja abierta la posibilidad de explorar más detalladamente el problema.

Durante los registros electroencefalográficos, se observaron ciertos fenómenos que podrían indicar crisis epilépticas (ver apéndice).

Borbely (1978) propone la existencia de dos posibles osciladores circádicos, uno para la actividad u ondas rápidas de EEG (SOL) y otro para las ondas lentas (vigilia y MOR). Así, se da una actividad de desincronización cortical durante vigilia y MOR y una actividad de sincronización cortical durante SOL.

Ambos osciladores son independientes del control homeostático, pero a la vez estarían acoplados. Recordando que el SOL se ha considerado el componente homeostático del ciclo sueño-vigilia; cualquier alteración en su cantidad puede producir una variación en su periodo circadiano.

## CONCLUSIONES

1. La administración crónica de litio en el jerbo mongoliano en rueda de actividad, alarga el periodo en machos, pero lo acorta en hembras y al final de la etapa la incrementa.
2. En machos,  $\alpha$  aumenta y en hembras se da un incremento fuerte durante la primera etapa (1-10 día) del tratamiento con LiCl y al final se acorta.
3. La ingesta de litio cambia las frecuencias de los ritmos ultradianos, en hembras y en machos. Después del tratamiento con litio se presentan ritmos ultradianos de menores frecuencias en comparación con el control, cada uno con distintos valores al principio y al final.
4. Los machos bebieron más LiCl en promedio que las hembras, lo cual puede explicar las diferencias de los efectos del litio sobre el ritmo de actividad locomotriz.
5. Tanto machos como hembras retrasan su hora de inicio de actividad después del tratamiento con LiCl. Sin embargo, en hembras el cambio se da por más horas de diferencia entre el principio y el final del experimento que en los machos.
6. El tratamiento de litio aumenta ligeramente el porcentaje de SOL y modifica la estructura del ciclo sueño-vigilia en los jerbos, haciéndolo bimodal.
7. El tratamiento con LiCl altera la parte homeostática y sincronizada (SOL) del ciclo sueño-vigilia. No así, la parte circádica.

## APÉNDICE

Se ha reportado que en esta especie, la conducta convulsiva ocurre como respuesta a estímulos o situaciones estresantes; poco se sabe de la incidencia del comportamiento epiléptico entre poblaciones silvestres de jerbos, aunque se ha sugerido que en el jerbo pudiera existir una relación entre las convulsiones y los mecanismos de confusión para los depredadores como lo hacen algunos roedores; los jerbos presentan espasmos clónico-tónicos en donde el EEG cortical se asemeja al del humano epiléptico; inmovilidad de los músculos extensores y un período de regreso a una actividad anormal (Cutler y Mackintosh, 1989).

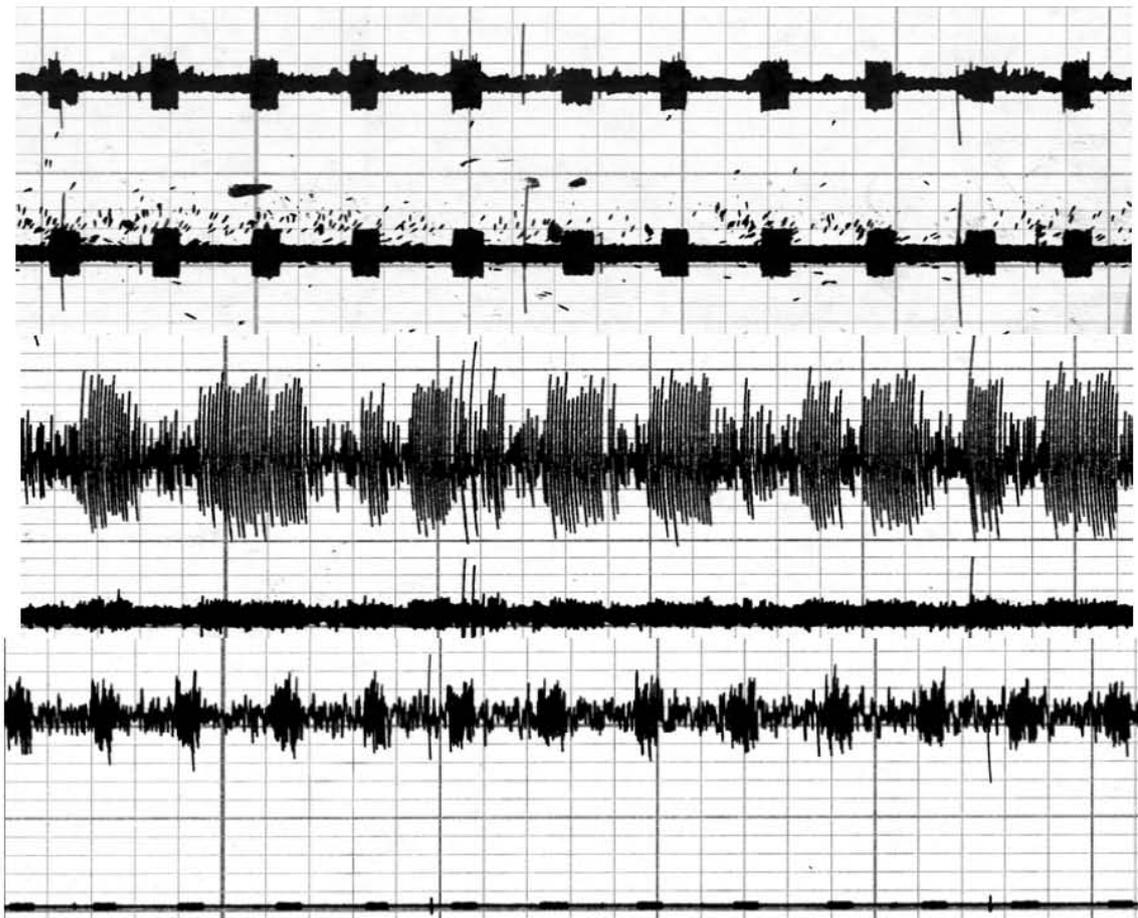


Figura 1. Brotes de epilepsia de tres distintos animales, nótese en el inferior la regularidad con que se presentan aproximadamente a cada 2-3 minutos.

Además, las crisis epilépticas, según el EEG, se presentaron más frecuentemente durante la fase luminosa. Thiessen (1968) ha reportado que los jerbos tienen una susceptibilidad a presentar ataques durante la fase oscura y ha sugerido que la susceptibilidad a los ataques pudiera estar ligada al umbral del despertar y al incremento de la señal de entrada del estímulo (Revisado en Cutley y Mackintosh, 1989).

Se sabe que existen ciertos factores estimulantes (somatosensoriales, olfatorios, auditivos o visuales) y ambientes que ocasionan convulsiones en los jerbos; así mismo, se ha sugerido que la conducta exploratoria en ellos, puede estar relacionada con la patofisiología de los ataques epilépticos adjudicándoselos además a las anomalías anatómicas presentes en el hipocampo del jerbo; por lo tanto, el jerbo podría ser un buen modelo de estudio para la epilepsia (Ludvig, 1991). Si la conducta exploratoria está relacionada con los ataques epilépticos, sería interesante llevar a cabo un estudio entre géneros, puesto que en estudios anteriores las hembras de los jerbos presentan con mayor frecuencia la exploración que los machos.

En el presente estudio no fue posible cuantificar si el tratamiento con litio tiene influencia en la presencia de ataques epilépticos.

Aunque no hay trabajos en los que se haya empleado al jerbo como un posible modelo para el estudio del trastorno bipolar, resulta ser un organismo con conductas que podrían utilizarse como parámetros de manía. Por otra parte, también parece ser un buen modelo para el estudio de la epilepsia.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Aguilar-Roblero, R. (1993) Teorías básicas de los ritmos biológicos. *Psiquis* 2 (6): 121-132pp.
- Aschoff, J. (1981) Freerunning and Entrained Circadian Rhythms. En: *Biological Rhythms* (volumen 4)/ *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Aschoff, J.(ed) Plenum Press, New York.
- Bendetti, F., Serretti, A., Pontiggia, A., Bernasconi, A., Lorenzi, C., Colombo, C. Y Smeraldi, E. (2005) Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase3- $\beta$  -50T/C SNP. *Neuroscience Letters* 376: 51-55pp.
- Borbély, A.A. (1978) Effect of light on sleep and activity rhythms. *Progress in neurobiology*, 10 (1):1-31pp.
- Bradley, P. y Pence H. (1994) *Mi jerbo*. Hispano Europea. Barcelona, España. 64 p.
- Brady, J. (1981) Behavioral Rhythms in Invertebrates en: *Biological Rhythms* (volumen 4)/ *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Aschoff, J. Plenum Press, New York.
- Bridges, N.J. y Starkey N.J. (2004) Sex differences in Mongolian gerbil in four tests of anxiety. *Physiology & Behavior*, 83:119-127pp.
- Caldelas, I.S. (2002) Mecanismos implicados en el acoplamiento de osciladores circadianos. Tesis de doctorado en ciencias biomédicas, Facultad de Medicina, UNAM.
- Chávez- León, E. (2004) Tratamiento farmacológico de la fase depresiva del trastorno bipolar. *Salud Mental*, 27 (5):33-43pp.
- Champney, T.H., Hanneman, W.H., Legare, M.E. y Appel, K. (1996) Acute and chronic effects of melatonin as an anticonvulsant in male gerbils. *Journal of Pineal Research*, 20 (2): 79-83pp.

- Cintra, L., Díaz-Cintra, S., Galván, A. y Morgane, P.J. (1988) Circadian rhythm of sleep and undernourished rats. *Boletín de estudios médicos y biológicos*, 36 (1-4): 3-17pp.
- Cutler, M.G. y Mackintosh, J.H. (1989) Epilepsy and behaviour of the Mongolian gerbil: an ethological study. *Physiology & Behavior*, 46: 661- 566pp.
- DeCoursey, P. (2004) Functional organization of circadian systems in multicellular animals. En: *Chronobiology: biological timekeeping*. Dunlap, J.C., Loros, J.J. y DeCoursey, P. Sinauer Associates, U.S.A
- Delgado, 1998. *Manual de neurociencias*, Madrid, España, 1015pp.
- Diez-Noguera, A. (1997) Ontogenia del ritmo circadiano. Propuesta de un modelo. *Apuntes del II Congreso Latinoamericano de Cronobiología*. Facultad de Ciencias, UNAM; México.309-317p.
- Dunlap, J.C. (2004) Molecular biology of circadian pacemaker systems. En: *Chronobiology: biological timekeeping*. Dunlap, J.C., Loros, J.J. y DeCoursey, P. Sinauer Associates, U.S.A.
- Durán-Hernández, P., Miranda-Anaya, M. y Cintra-McGlone, L. (2007) Ontogenia, filogenia y función del sueño MOR, en: *Aproximaciones al estudio de la funcionalidad cerebral y el comportamiento*. Cap 13.. Guevara-Pérez M.A, Hernández-González, M., Marteaga-Silva, Olvera-Cortés, E. (eds). Universidad de Guadalajara, ISBN: 978-970-764-881-2 p. En prensa.
- Einat, H., Kronfeld-Schor, N y Eilam, D. (2006) Sands rats see the light: short photoperiod induces a depression-like response in diurnal rodent. *Behavioural Brain Research* 173:153-157pp.
- Foster R. G. y Wulff, K. (2005) The rhythm of rest and excess. *Nature/Reviews/Neuroscience*, 6:407-414pp.

- Gould, T.D., Quiroz, J.A., Zarate, C.A. y Manji, H.K. (2004) Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions for current mood stabilizers. *Molecular Psychiatry* 9: 734-755pp.
- Gould, T.D. y Manji, H.K. (2005) Glycogen synthase kinase-3: a putative molecular target for lithium mimetic drugs. *Neuropsychopharmacology* 30: 1223-1237pp.
- Granados-Fuentes, D., Salazar-Juárez, A., Vergara\_Aragón, P., Escandón-Calderóm, J., Vega-González, A. y Aguilar-Roblero, R. (1995) Los ritmos circádicos en mamíferos: conceptos, implicaciones y bases biológicas, En: *Temas Selectos de Neurociencias*. Coord. Velázquez-Moctezuma, J. (Ed.) Editorial UAM-Iztapala, México. 433-458p.
- Gruart, A., Delgado, J. M., Escobar, C., Aguilar-Roblero, R. (2002) Los relojes que gobiernan la vida. *La ciencia para todos*, 188. Fondo de Cultura Económica, México.
- Halberg, F., Cornélissen, G., Katinas, G., Syutkina, E., Sothorn, R., Zaslavskaya, R., Halberg, F., Watanabe, Y., Schwartzkopff, O., Otsuka, K., Tarquini, R., Frederico, P. y Siggelova, J. (2003). Transdisciplinary unifying implications of circadian findings in the 1950s. *Journal of Circadian Rhythms*, 1 (2):1-61pp.
- Jouvet, M. (1998) *El sueño y los sueños*. Biblioteca de psicología, psiquiatría y psicoanálisis. Fondo de Cultura Económica, México.
- Klaus, U., Weinandy, R. y Gattermann, R. (2000) Circadian activity and sensitivity to noise in the mongolian gerbil *Meriones unguiculatus*. *Chronobiology international*. 17(2): 137-145pp.
- Klemfuss, H. (1992) Rhythms and the pharmacology of lithium. *Pharmacology & therapeutics*, 56 (1): 53-78pp.

- Ko, C.H. y Takahashi, J.S. (2006) Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human Molecular Genetics* 15 (2): 271-277pp.
- Lara, T.H. y Méndez, C.J. (2004) Características psicopatológicas del trastorno bipolar durante tratamiento psicofarmacológico. *Revista de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría* 37 (4): 162-166pp.
- Li, X., Bijur, G.N. y Jope, R.S. (2002) Glicogen synthase kinase-3 $\beta$ , mood stabilizers, and neuroprotection. *Bipolar Disorders*. 4: 137-144pp.
- López-Suero, V.F. y Nicolli, H. (1999) Genética del trastorno bipolar. Una revisión. *Salud mental*, 22 (4): 49-55pp.
- Ludvig, N., Farias, P.A. y Ribak, C.E. (1991) An análisis of various environmental and specific sensory stimuli on the seizure activity of the Mongolian gerbil. *Epilepsy Research*, 8: 30-35pp.
- Mervan L. (1994) *Tu primer jerbo*. Hispano Europea. Barcelona, España. 31p.
- Miranda-Anaya, M. (2003) Los ojos del reloj en los mamíferos. *Ciencias*, 69:20-25pp.
- Montes-Rodríguez, C.J., Rueda-Orozco, E., Urteaga-Urías, E., Aguilar-Roblero, R. y Prospero-García, O. (2006) De la restauración neuronal a la reorganización de los circuitos neuronales: una aproximación a las funciones del sueño. *Revista de Neurología* 43 (7): 409-415pp.
- O'Brien, T.W., DeAra, A.H., Jové, F., Woodgett, J.R., Maretto, S., Piccolo, S. y Klein, P.S. (2004) Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  haploinsufficiency mimics the behavioral and molecular effects of lithium. *The Journal of Neuroscience* 24(30): 6791-6798pp.
- Pietrewicz, T. A., Hoff, M.P. y Higgins, S.A. (1982) Activity rhythms in the *Mongolian Gerbil* under natural light conditions. *Physiology & Behavior* 29: 377-380pp.

- Pittendrigh, C.S. (1981) Circadian Systems: Entrainment. En: Biological Rhythms (volumen 4)/ Handbook of Behavioral Neurobiology. Aschoff, J. Plenum Press, New York.
- Refinetti, R. (2006) Variability of diurnality in laboratory rodents. Journal of Comparative Physiology a Neuroethology, Sensory, Neural and Behavioral Physiology. 192 (7): 701-714pp.
- Prickaerts, J., Moechars, D., Cryns, K., Lenaerts, I., Craenendonck, H., Goris, I., Daneels, G., Bouwknecht, J.A. y Steckler T. (2006) Transgenic mice overexpressing glycogen synthase kinase 3 $\beta$ : a putative model of hyperactivity and mania. Journal of Neurosciences, 26 (35): 9022-9029pp.
- Roper, T.J. (1976) Sex differences in circadian wheel running rhythms in the Mongolian gerbil. Physiology & Behavior. 17: 549-551pp.
- Salazar-Juárez, A., Parra-Gómez, L., Barbosa, S. M., Leff, P. y Antón, B. (2006) Enmascaramiento. Un tipo de sincronización. Salud mental 29 (6): 39-47pp.
- Sanvisens, A.H. (1989) Ritmos y relojes biológicos. Introducción a la cronobiología, vol.1. Promociones y Publicaciones Universitarias. Barcelona, España.
- Saper, C.B., Lu, J., Chou, T.C. y Gooley, J. (2005) The hypothalamic integrator for circadian rhythms. Trends in Neurosciences, 28 (3): 152-157pp.
- Stahl, S.M. (2002). Psicofarmacología esencial de la depresión y trastorno bipolar. Editorial Ariel Ciencias Médicas. Barcelona, España. 192pp.
- Valdés, A. (2006) Efecto de la estimulación eléctrica del nervio vago sobre la organización circádica del sueño en el gato y su correlato fisiológico. Tesis de doctorado en ciencias biomédicas, Instituto de Fisiología Celular, UNAM.
- Veselinka, S. y Gordana, M. (1986) Sleep patterns in the mongolian gerbil *Meriones unguiculatus*. Physiology & Behavior, 37: 257-261pp.

- Weinert, D., Weinandy, R. y Gattermann, R. (2007) Photic and non-photic effects on the daily activity pattern of Mongolian Gerbils. *Physiology & Behavior* 90: 325-333pp.
- Yamazaki, S., Straume, M., Tei, H., Sakaki, Y., Menaker, M y Block, G. (2000) Effects of aging on central and peripheral mammalian clocks. *Neurobiology*, 99 (16):10801-10806pp.
- Yin, L., Wang, J., Klein, P.S. y Lazar, M.A. (2006) Νυχλεαρ ρεχεπτορ Ρεω-εββα is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science*, 311: 1002-1005pp.