



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**Efecto de la privación de sueño en la recuperación de ratas sometidas
a traumatismo craneoencefálico.**

Tesis para obtener el título de:

Licenciado en Psicología

Presenta

Eduardo Nazareno Molina Flores

Directora de tesis: Dra. Ma. de la Luz Navarro Angulo
Revisora de tesis: Dra. Alejandra Evelyn Ruiz Contreras
Sinodales: Dr. Fructuoso Ayala Guerrero
Dra. Pilar Durán Hernández
Dra. Gabriela Orozco Calderón

México D.F., 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES:

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

A la Facultad de Psicología por ofrecerme un sinfín de conocimientos y herramientas teóricas y prácticas adquiridas.

A la Doctora Luz Navarro Angulo por la oportunidad que me dio al integrarme a su equipo de trabajo.

A la Doctora Marina Martínez Vargas por sus enseñanzas dentro del laboratorio.

Al equipo de trabajo del Laboratorio de Neuroendocrinología.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES:

A la Dra. Luz Navarro por su paciencia y bondad.

A la M.C. Éricka Tabla por su amistad y por hacerme pasar un buen rato en el laboratorio.

Especialmente a mi madre por su paciencia y cariño, además de darme la fuerza de seguir adelante.

A Tania por apoyarme aunque sea a distancia.

A Elías, Rodrigo, Flor, Miriam y Dafne por ser quienes fueron en la facultad.

ABREVIATURAS	3
1. RESUMEN	5
2. ANTECEDENTES	6
2.1. Sueño	6
2.1.1. Definición de sueño	6
2.1.2. Fases y estados de sueño en el humano	6
2.1.3. Fases y estados de sueño en la rata	8
2.1.4. Ritmos circadianos y homeóstasis de sueño en la rata	11
2.1.5. Ritmos circadianos, sincronización y homeóstasis de sueño ...	12
2.1.6. Teorías de la función de sueño	13
2.1.7. Características fisiológicas de la vigilia, sueño no MOR y sueño MOR en el humano	16
2.1.8. Neuroquímica y factores humorales del sueño	17
2.1.9. Neuroanatomía generadora del ciclo sueño – vigilia	19
2.1.9.1. Estructuras promotoras de la vigilia en el cerebro	19
2.1.9.2. Inicio del sueño	20
2.1.9.3. Teoría homeostática de la actividad metabólica	20
2.1.10. Mecanismos para la generación y mantenimiento del sueño no MOR	20
2.1.11. Mecanismos para la generación y mantenimiento del sueño MOR	21
2.2. Privación de sueño	23
2.2.1. Introducción	23
2.2.2. Técnicas de inducción de privación de sueño	23
2.2.3. Cambios conductuales durante de la privación de sueño	24
2.2.4. Cambios vistos en el EEG durante de la privación de sueño	25
2.2.5. Cambios anatómicos durante de la privación de sueño	25
2.2.6. Cambios a nivel neuroquímico, humoral, celular y molecular durante la privación de sueño	28
2.2.7. Rebote de sueño MOR	30
2.3. Traumatismo Craneoencefálico (TCE)	31
2.3.1. Demografía y causas del TCE	32
2.3.2. Clasificación y tipos del TCE	34
2.3.3. Fisiopatología del TCE	36
2.3.3.1. Alteraciones físicas	37
2.3.3.2. Alteraciones psicológicas y conductuales	41
2.3.3.3. Alteraciones celulares	44
2.3.3.4. Alteraciones neuroquímicas	46
2.3.4. Técnicas de inducción de un TCE	48
2.3.5. Utilización de la rata como modelo para TCE	49
2.4. Neuroprotección	50
2.4.1. Mecanismos neuroprotectores endógenos	50
2.4.2. Ensayos neuroprotectores	53
2.4.3. Limitaciones de los ensayos neuroprotectores	55
2.4.4. Privación de sueño como neuroprotector: evidencia experimental	56

3.	JUSTIFICACIÓN.....	58
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	59
5.	HIPÓTESIS.....	60
6.	OBJETIVO.....	60
7.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	61
7.1.	Sujetos experimentales.....	61
7.2.	Diseño experimental.....	62
7.3.	Procedimiento quirúrgico.....	64
7.4.	Privación de sueño.....	65
7.5.	Inducción de TCE.....	65
7.6.	Evaluación neuro – conductual.....	65
7.7.	Análisis estadísticos.....	66
8.	RESULTADOS.....	67
8.1.	Pérdida de peso.....	67
8.2.	Ingestión de alimento.....	67
8.3.	Ingestión de agua.....	67
8.4.	Escala conductual.....	69
8.5.	Índice de mortalidad.....	70
9.	DISCUSIÓN.....	71
10.	CONCLUSIONES.....	77
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	78

ABREVIATURAS

$\Delta 9$ – THC: $\Delta 9$ – Tetrahidrocanabinol
2 – AG: 2 – Araquinodilglicerol
5-HT: Serotonina
AASM: Academia Americana de Medicina de Sueño.
ACh: Acetilcolina
ACTH: Hormona Adreno – Cortico – Trópica
ADP: Adenosín Difosfato
AMP: Adenosín Monofosfato
AMPA: ácido α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionico
ARN: Ácido Ribonucleico
ATP: Adenosín Trifosfato
BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro
BHE: Barrera Hematoencefálica
 Ca^{2+} : Calcio
CB: Canabinoides
CBF: Cerebro Basal Anterior
CCK: Colecistocinina
CLIP: Péptido Semejante a la Corticotropina
CMN: Cellular Molecular Network ó Red Molecular Celular
 CO_2 : Dióxido de Carbono
COX: Ciclooxygenasa
CSF: Flujo Cerebroespinal
DA: Dopamina
DAI: Daño Axonal Difuso
DAG: Diacilglicerol
DSIP: Péptido Inductor de Sueño Delta
ECoG: Electrocorticografía
EEG: Electroencefalograma
EMG: Electromiograma
EOG: Electrooculograma
FGF: Factor de Crecimiento Fibroblástico
GABA: Ácido Gama-Amino-Butírico
GH: Hormona del Crecimiento
Glu: Glutamato
HE: Hematoma Extradural (Epidural)
HIC: Hematoma Intracerebral o Intracerebelar
HSD: Hematoma Subdural
HSP: Proteínas de Choque de Calor
IFN: Interferón
IL: Interleucina
K: Potasio

KA: Kainato
LC: *Locus Coeruleus*
LCR: Líquido Cefalorraquídeo
LDT: Tegmento Mesopontino Dorsolateral
LH: Hipotálamo Lateral
MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad
MOR: Movimientos Oculares Rápidos
mPOA: Área Preóptica Medial
MR: Núcleo del rafé medial
N1, N2, N3: Estados de sueño no MOR
Na: Sodio
NA: Noradrenalina
NF: Factor Nervioso
NGF: Factor de Crecimiento Nervioso
NMDA: N-Metil-D-Aspartato
NO: Óxido Nítrico
NOS: Sintasa de Óxido Nítrico
eNOS: NOS endotelial
iNOS: NOS inducible
nNOS: NOS neuronal
NR: Núcleo del rafe
NT: Neurotrofina
O₂: Oxígeno
PET: Tomografía de Emisión de Positrones
PGD: Prostaglandinas
PGO: Ondas Ponto – Geniculo – Occipitales
PIC: Presión Intracraneal
PM: Péptido Muramil
POAH: Área Preóptica
PPT: Tegmento Pedúnculo – Pontino
PRF: Formación Reticular Pontina
PRL: Hormona Prolactina
PST: Privación de Sueño Total
RHGH: Hormona Liberadora de Hormona del Crecimiento
ROS: Especies Reactivas de Oxígeno
SCN: Núcleo Supraquiasmático
SMFO: Síndrome de Fracaso Multiorgánico
SNc: Sustancia Nigra Pars Compacta
SNC: Sistema Nervioso Central
SOL: Sueño de Ondas Lentas
TCE: Traumatismo Craneoencefálico
TMN: Núcleo Tuberomamilar
TNF: Factor de Necrosis Tumoral
VIP: Péptido Intestinal Vasoactivo
VTA: Área Tegmental Ventral
W (Wake): Vigilia

1. RESUMEN.

Alrededor de un traumatismo craneoencefálico (TCE) se genera un daño celular causado por eventos moleculares dañinos como neurotransmisores tóxicos, radicales libres, etc. El encéfalo responde activando mecanismos neuroprotectores que contrarrestan los efectos tóxicos.

Existen pocos datos que sustentan el papel neuroprotector del sueño, indicando que la privación por períodos cortos, podría tener efectos neuroprotectores, y se han observado respuestas de neuroprotección mayor en horas de oscuridad en el tejido cerebral dañado.

En este proyecto se analizó el efecto de la privación y rebote de sueño MOR sobre la recuperación conductual y motora de ratas sometidas a traumatismo craneoencefálico midiendo su rendimiento neurológico antes y después del traumatismo.

Se encontró que el deterioro neurológico fue más pronunciado en el periodo de oscuridad siendo en este periodo en donde la recuperación se inició después de ser sometidas a rebote de sueño MOR, confirmando que los efectos neuroprotectores se inician en los periodos de oscuridad.

2. ANTECEDENTES.

2.1. Sueño.

2.1.1. Definición de sueño.

En los mamíferos, el sueño es un estado fisiológico y conductual que se alterna con la vigilia. Chen y Bazón (2005) definen el sueño como un estado normal y recurrente, y como una conducta cerebral activa acompañada de una inmovilidad con disminución en la capacidad de responder a los estímulos externos (Montes et al., 2006). Se regula homeostáticamente y su pérdida promueve la necesidad de dormir tras su privación, lo que se conoce como rebote de sueño (Siegel, 2008). El sueño se define mediante cuatro criterios: (1) reducción de la actividad motora; (2) disminución de las respuestas a la estimulación; (3) posturas estereotipadas, como estar recostado; (4) ser un estado relativamente fácil de revertir (en esta característica se distingue del estado de coma o la hibernación).

El sueño se ha dividido en dos grandes fases: sueño sin movimientos oculares rápidos (no MOR) o sueño de ondas lentas (SOL) y sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) o sueño paradójico.

2.1.2. Fases y estados de sueño en el humano.

Estado W (Vigilia): La vigilia se caracteriza por la sincronización del EEG con ondas rápidas y de bajo voltaje en la corteza (llamado EEG activado) que van del rango de 10 a 30 μ V y la presencia del tono muscular irregular en el EMG. (Ver Fig. 1).

Estado N1 (sueño no MOR 1): En el estado N1, las ondas alfa se reemplazan por ondas theta de frecuencia mixta de 4 a 8 Hz, y bajo voltaje. La actividad muscular disminuye (Ver Fig. 1).

Estado N2 (sueño no MOR 2): El sueño en etapa N2 es un estado de transición, se observan patrones EEG denominados espigas de sueño y complejos K (Ver Fig. 1).

Estado N3 (sueño no MOR 3): En el estado 3 surgen ondas delta sincronizadas de amplitud $> 75 \mu\text{V}$ y frecuencia baja (0.5 – 2 Hz). Los movimientos oculares lentos se asocian a las espigas de sueño y complejos K, aunque no se observan movimientos oculares en el EOG. El tono muscular en el EMG disminuye (Ver Fig. 1).

Estado R (sueño MOR): La etapa MOR se caracteriza por ondas de bajo voltaje y de frecuencia rápida (alfa y beta) similares a las vistas en vigilia, y tienen apariencia de dientes de sierra. Los movimientos oculares rápidos se dirigen en todas direcciones, y disminuye o ausenta la actividad muscular. Existen cambios en la presión arterial y de la respiración presentando breves períodos de apneas o hipoapneas. El sueño MOR se subdivide en dos etapas: tónico y fásico (Silber et al., 2007) (Ver Fig. 1).

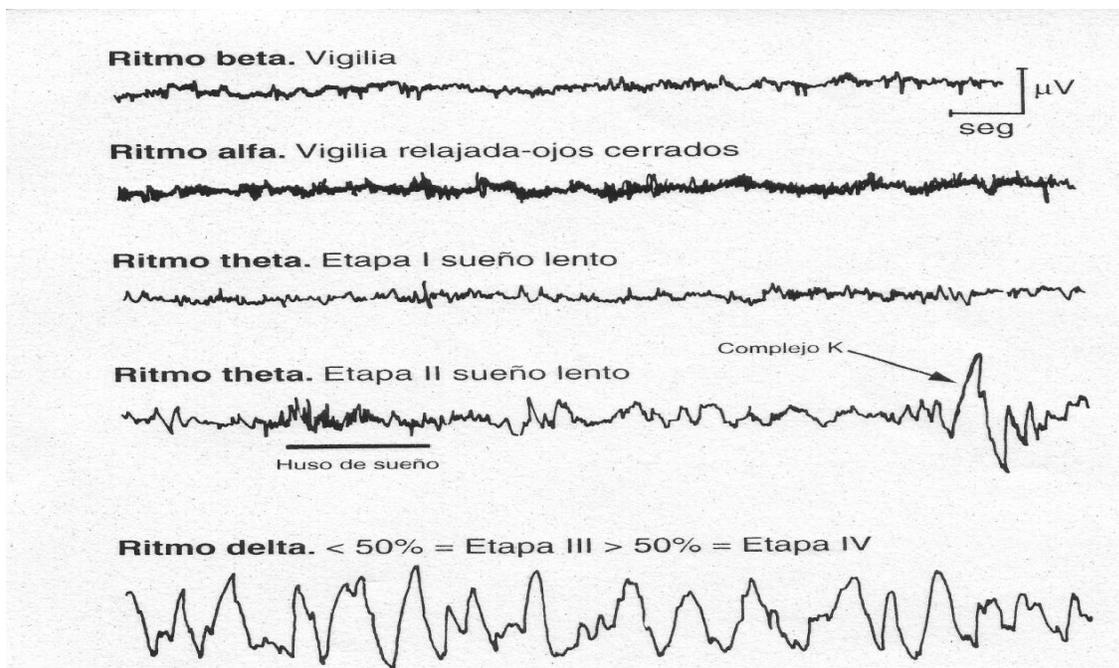


Figura 1: Estados de sueño en el humano. El ritmo beta situada en la parte superior, corresponde tanto al estado de vigilia como al sueño MOR (Tomado de Escobar Briones, 2002).

2.1.3. Fases y estados de sueño en la rata.

Se califican los siguientes estados de sueño en la rata:

Vigilia: Actividad de EEG de bajo voltaje, EMG muscular del cuello variable. El ECoG muestra actividad desincronizada, las ondas tienen un rango de frecuencia de 30 a 40 Hz, y una amplitud de 30 μ V. Las ondas son beta de frecuencias altas y bajo voltaje. Presentan movimientos oculares ocasionales y el EMG cervical muestra poco tono postural (Figura 2).

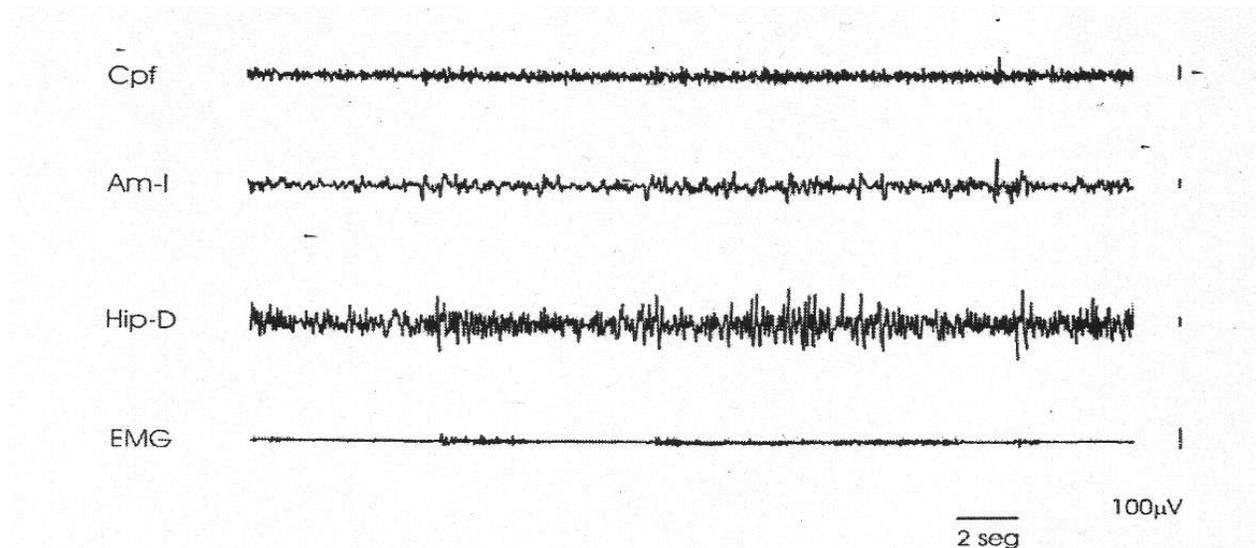


Figura 2: Estado de vigilia en la rata mostrado a través de un registro de EEG. (Cpf: Corteza prefrontal; Am – I: Amígdala Izquierda; Hip – D: Hipocampo derecho; EMG: Electromiograma) Tomada de López Ruiz, 2008.

Sueño no MOR: El ECoG en estado de quietud, muestra ondas lentas ligeras en áreas frontal y parietal, alternándose con ondas de alertamiento. Al inicio, las ondas lentas son irregulares seguidas por espigas de sueño (ver figura 3).

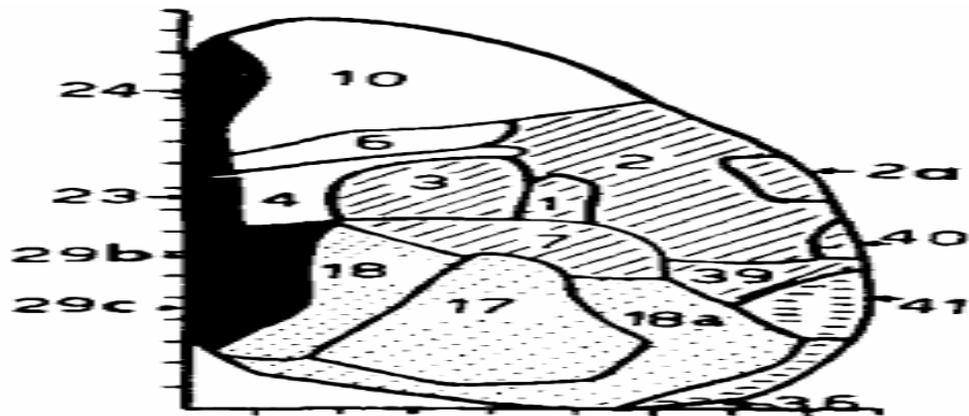


Figura 3: Esquema de la corteza de rata. Tomada de Van Twyver (1969). Áreas parietal y frontal (23, 24, 29b y 29c). Los números restantes son áreas sensitivas y motoras temporales y parietales.

En esta etapa se presentan los complejos K y los llamados husos de sueño que son de 10 a 13 Hz, asociados a una actividad lenta de bajo voltaje, se registran en áreas temporales, con frecuencia de 6 a 25 Hz, duran de 20 a 40 mseg., y su amplitud es de 50 a 300 μ V. Los husos se repiten a una frecuencia cíclica de 1 a 30 Hz por minuto, posteriormente aparece otro patrón de sueño y se presentan husos asociados. Se pueden diferenciar dos fases de SOL (Takeuchi, et al., 1970):

1. **Sueño de ondas lentas 1 (SOL 1) o sueño ligero:** Se caracteriza por ondas lentas entre 2 y 3 Hz., en la zona fronto – occipital con un voltaje entre 100 y 200 μ V. En los registros se presentan husos o espigas en la zona frontal menor al 50% de lo mostrado en el polígrafo (Figura 4).
2. **Sueño de ondas lentas 2 (SOL 2) o sueño profundo:** Las ondas se hacen aún más lentas, de entre 1 y 4 Hz., en la zona fronto – occipital con un voltaje entre los 100 a 300 μ V. En los registros de presentan husos o espigas en la zona frontal mayor al 50% de lo mostrado en el polígrafo (Figura 4).

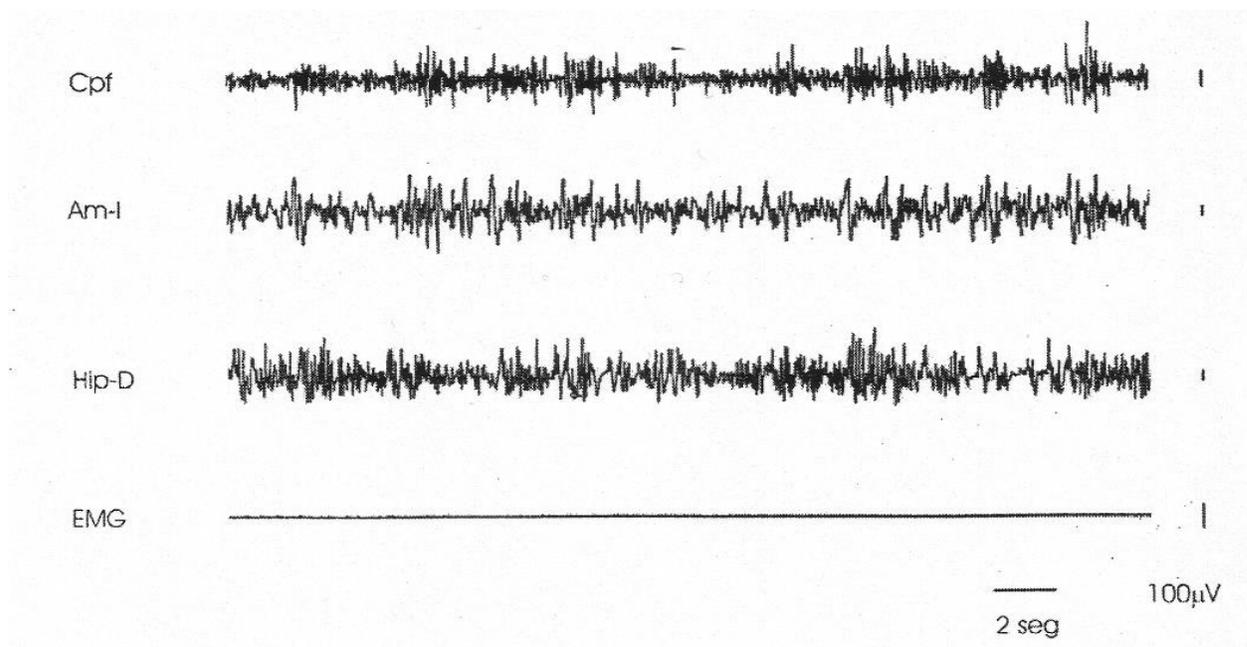


Figura 4: Estado de sueño de ondas lentas en la rata mostrado a través de un registro de EEG. (Cpf: Corteza prefrontal; Am – I: Amígdala Izquierda; Hip – D: Hipocampo derecho; EMG: Electromiograma). Tomada de López Ruiz, 2008.

Sueño MOR: Se observan ondas theta de 4 a 7 Hz en la zona fronto – occipital, además de una actividad EMG baja (Grahnstedt et al., 1985). En las áreas frontal y parietal, las ondas lentas cambian por ondas rápidas con amplitud de 40 μ V; el EMG no manifiesta actividad. A menudo, preceden movimientos de flexión de la cabeza, dando la sensación de enroscarse profundamente, y no hay cambios posturales. Se observan movimientos oculares, sacudidas de las extremidades, de las vibrisas y la ca beza. En áreas parietales se registran ondas desincronizadas, el área frontal muestra ondas theta de 5 a 8 Hz por segundo y de una amplitud de 30 a 50 μ V (Timo et al., 1970) (Ver figura 5).

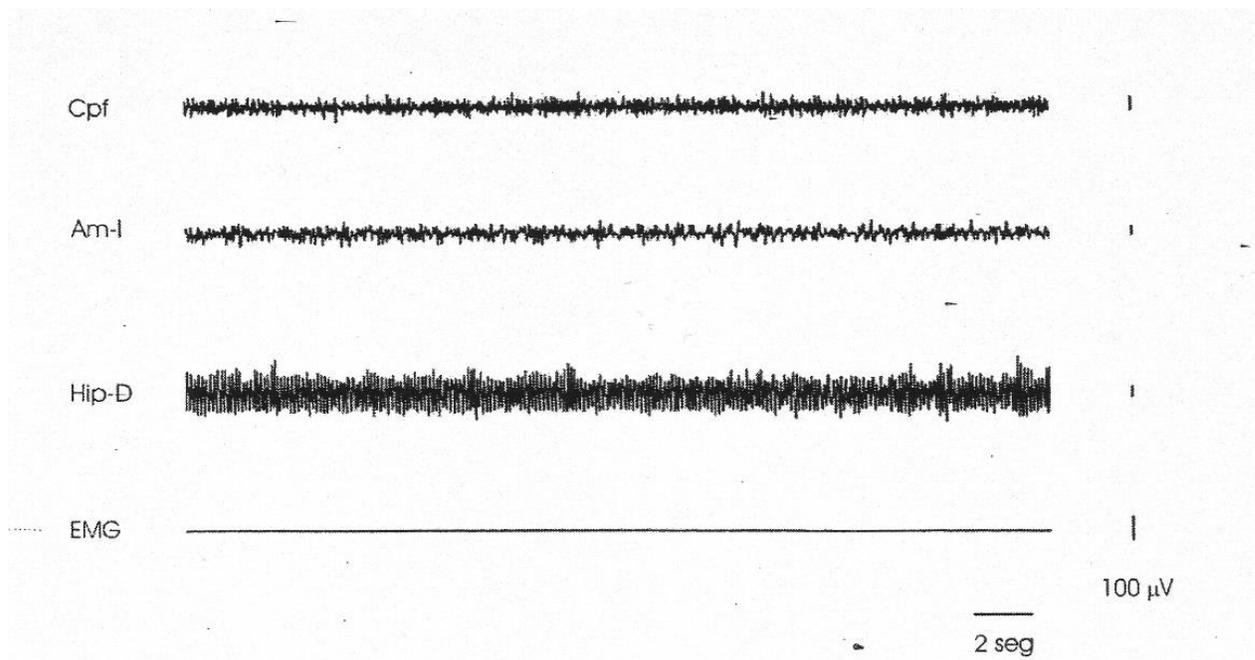


Figura 5: Estado de sueño MOR en la rata mostrado a través de un registro de EEG. (Cpf: Corteza prefrontal; Am – l: Amígdala Izquierda; Hip – D: Hipocampo derecho; EMG: Electromiograma). Tomada de López Ruiz, 2008.

Young et al., (1978) encontraron que durante el sueño de ondas lentas hay mayor potencia absoluta en el espectro, en el rango de frecuencias de 2 a 5 Hz (que corresponde a las bandas delta y una parte de theta), y en el sueño MOR hay mayor potencia en las frecuencias de 6 a 9 Hz., (que corresponde a las bandas de theta y alfa) en comparación con la vigilia.

2.1.4. Ritmos circadianos y homeóstasis de sueño en la rata.

El sueño de la rata a lo largo del día se distribuye así: el 57% del tiempo lo pasa dormida y el 43 % restante lo pasa en vigilia; del tiempo que pasa en sueño el 50% corresponde a sueño de ondas lentas y el 7.1% a sueño MOR.

La cantidad de sueño total es mayor en el periodo de luz y menor en el periodo de oscuridad. Lancel et al., (1989) ha encontrado que durante las horas de luz las ratas tienen 561 minutos de sueño en total del tiempo (78%), mientras que en el periodo de oscuridad tienen 182 minutos del tiempo (35%). En el periodo de luz pasan en 69% en sueño de ondas lentas, mientras que 10% en sueño MOR y

el restante en vigilia; y en el período de oscuridad pasa el 32% en sueño de ondas lentas, el 3% en sueño MOR y el restante en vigilia.

En cuanto al EEG, se muestra lo siguiente: el sueño de ondas lentas durante el día tiene mayor potencia en las frecuencias comprendidas entre 0 y 4 Hz; el sueño MOR en las frecuencias que se encuentran entre 5 y 9 Hz., en comparación con el sueño de ondas lentas y el sueño MOR en el periodo de oscuridad, en los cuales hay menor potencia en las frecuencias antes mencionadas (Steinfels et al., 1980).

2.1.5. Ritmos circadianos, sincronización y homeóstasis de sueño.

Regulación Homeostática: Este mecanismo se elabora durante la vigilia y alcanza su pico al iniciar la hora del sueño (Krieger et al., 2000).

Mecanismos Homeostáticos: Se plantea el modelo de doble proceso de la regulación de sueño (Borbély, 1982), que consiste en la interacción de un proceso homeostático S y un proceso circadiano C. El proceso S representa la presión del sueño que crece durante la vigilia, y disminuye durante el sueño no MOR, mientras que el proceso C es una variación oscilatoria en la propensión al sueño (Krieger et al., 2000).

Ritmos Circadianos: Los mamíferos presentan numerosos ritmos metabólicos, fisiológicos y conductuales (ej., alerta, actividad, inactividad, sensibilidad hacia el medio ambiente, etc.), en un período de aproximadamente 24 horas, denominados ritmos circadianos. El reloj biológico que regula los ritmos circadianos reside en el núcleo supraquiasmático (SCN) del hipotálamo. La modulación del SCN depende de la fase, porque cuando hay oscuridad en el ambiente, el reloj circadiano retrocede su señal, mientras que cuando hay luz en el ambiente, el reloj avanza su señal.

La transcripción y trasducción de algunos genes en el SCN son responsables del mantenimiento del ciclo de 24 horas. Estos genes codifican

diferentes tipos de proteínas (BMAL, PERIOD, CRYPTOCHROME y CLOCK) que regulan su propia transcripción (Arteaga et al., 2000).

2.1.6. Teorías de la función de sueño.

En un conjunto de hipótesis acerca de las funciones del sueño, se postula lo siguiente: (1) sirve al propósito de maduración celular durante el desarrollo; (2) para abastecer energía; (3) funciona para atender la actividad óculo – motora; (4) mantiene los niveles catecolaminérgicos; (5) consolidación de la memoria; (6) el sueño mantiene la vida; (7) el sueño disminuye la temperatura cortical del cerebro (Drucker, 1995).

Función inmunológica: Se le atribuye una función inmunológica, ya que durante procesos infecciosos bacterianos y víricos incrementan algunas toxinas y péptidos que producen o liberan citocinas que modifican el sueño favoreciéndolo, principalmente la etapa no MOR, (Barriga et al., 2005). Las respuestas inmunes más tempranas aumentan la vigilia. Durante las fases tardías de la infección, aumenta la cantidad de sueño por la actividad de las células T (Barriga et al., 2005). Por lo que tal vez, una de las funciones del sueño sea la preservación del sistema inmune (Barriga et al., 2005).

Función restauradora y de síntesis de proteínas: Se propone que el sueño repone la reserva energética cerebral que disminuye en la vigilia. Benington et al., (1994) sugirió que las reservas del glucógeno y adenosina extracelular influyen en la cantidad y calidad del sueño; al disminuir el glucógeno aumenta la adenosina extracelular, facilitando la somnolencia y el sueño (Scharf et al., 2008). Otra de las teorías sugiere que el sueño restaura la integridad de los tejidos deteriorados en la vigilia, a través de la síntesis de macromoléculas, como ácidos nucleicos y proteínas que se modulan en el cerebro durante el sueño (Basheer et al., 2005). En la fase de sueño no MOR, se ha observado acumulación de ARN en el núcleo de neuronas y células astro – gliales más rápido que en la vigilia (Maquet, 1995). También durante el sueño MOR en adultos interviene en la estabilización de los trazos de memoria (Maquet, 1995).

Función de mantenimiento cortical y reorganización de circuitos neuronales: Otra función es el mantener la plasticidad, la conectividad y complejidad sináptica de las neuronas (Krueger et al., 1995). En el sueño no MOR, las ondas lentas y sincronizadas cerebrales mantienen los niveles de conectividad y complejidad cognitiva (Rattenborg et al., 2009), y si no se modifica, impide la adquisición de nueva información. Las ondas lentas reducen las funciones sinápticas y preparan al cerebro para la adquisición de nuevos aprendizajes en la vigilia, y aumentan la señal – ruido en las redes neuronales eliminando las sinapsis que están debajo de su umbral. Krueger (1995), por su parte, considera que la reorganización de grupos neuronales se produce el sueño no MOR en el diencéfalo y telencéfalo, mientras que el sueño MOR en el tallo cerebral (Parcell et al., 2008).

Función de homeostasis sináptica: Siegel (2005) propuso que durante el sueño paradójico existe un silencio eléctrico neuronal que permite a los receptores cerebrales recuperarse de la desensibilización y desregulación resultados de la actividad en los periodos de vigilia previos. Estos cambios se asocian con el número y afinidad de los receptores, su conformación y acoplamiento a los sistemas de segundos mensajeros. La sensibilidad de estos receptores se reduce debido a una pérdida de sueño, especialmente del sueño paradójico (Tsai et al., 1993).

Función de protección: Se han descrito cuatro neurotrofinas: el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), las neurotrofinas 3 (NT-3) y 4 (NT-4). En el sistema nervioso central (SNC), las neurotrofinas facilitan fenómenos plásticos, como la eficiencia en la transmisión sináptica, potenciación a largo plazo y liberación de neurotransmisores; su expresión depende de la actividad neuronal anterior. Las neurotrofinas inducen sueño y su expresión (de BDNF y NGF) aumenta por efecto de la privación de sueño total (PST) (Montes et al., 2006). En el hipocampo y en la corteza cerebral de ratas, las moléculas que promueven la supervivencia celular como BDNF, trkB

y Bcl-2 presentan más actividad durante la fase de oscuridad (vigilia en las ratas) (Montes et al., 2006).

Función de supervivencia y adaptación ambiental: Se asume que el sueño podría tener ventajas adaptativas (Maquet, 1995). Por ejemplo: los pájaros tienen sueño de ondas unihemisféricas que les permite monitorear su ambiente para detectar depredadores. Existen evidencias de que los pájaros muestran periodos de micro-sueños mientras vuelan (Rattenborg et al., 2009), ya que los hemisferios participan de forma diferente: el hemisferio izquierdo es sensible a los cambios en el ambiente, y el hemisferio derecho es sensible a los cambios en los detalles, (Rattenborg et al., 2000).

Estados afectivos y memoria: Se propone además de que el sueño participa en la regulación de la conducta emocional y la memoria, en particular el no MOR, por ejemplo: a) la privación de sueño no MOR en humanos produce un estado de depresión o hipocondría (Cai, 1995); b) los pacientes deprimidos tienen una duración menor en la etapa de sueño no MOR; c) en el hipotálamo e hipocampo, aumenta la tasa metabólica en el sueño no MOR; d) la duración del sueño no MOR se reduce al lesionarse el hipocampo; e) la duración del sueño no MOR aumenta cuando ocurre un ataque epiléptico. En la etapa de sueño MOR se le atribuyen funciones como la de reforzar las sinapsis, al procesar la memoria de forma secuencial; en el estado de ondas lentas, se borran las memorias improductivas, y en el sueño MOR se retienen memorias novedosas (Cai, 1995). Durante el sueño MOR ocurre un reprocesamiento de la información adquirida en la vigilia para consolidarla o categorizarla, fortaleciendo las sinapsis existentes y activan las sinapsis silentes, lo que se ve reflejado en la actividad eléctrica cerebral durante el sueño (Montes et al., 2006).

2.1.7. Características fisiológicas de la vigilia, sueño no MOR y sueño MOR en el humano.

En la siguiente tabla, se describen de manera resumida, el comportamiento de varios parámetros fisiológicos durante el sueño no MOR y MOR.

Tabla 1: Comparación de los parámetros fisiológicos del sueño no MOR y el sueño MOR. Tomada de Arteaga, Jiménez. Regulación neurohumoral del sueño (2000).

PARÁMETRO	SUEÑO NO MOR	SUEÑO MOR
Frecuencia cardiaca.	Disminuye.	Irregular.
Presión arterial.	Sin cambios y estable.	Irregular.
Gasto cardiaco.	Disminuido.	Disminuido.
Frecuencia respiratoria.	Disminuye su frecuencia.	Frecuencia irregular en la etapa fásica.
Ventilación.	Disminuye el volumen corriente y la respuesta hipóxica.	Disminuye el volumen corriente en la etapa fásica; disminuye la respuesta hipóxica.
Tono muscular de las vías aéreas superiores.	Disminuye.	Más disminución respecto al sueño no MOR.
Músculos antigravitatorios (intercostales y genioglosos).	Parcial.	Atonía.
Metabolismo cerebral de glucosa.	Disminuido.	Incrementado.
Temperatura.	Termorregulación preservada.	No regulada.
Temperatura cerebral.	Disminuido.	Incrementado.
Pupilas.	Contraídas.	Contraídas durante el estado tónico; dilatadas en el estado fásico.
Gastrointestinal.	Falta de inhibición de la secreción de ácido.	Falta de inhibición de la secreción de ácido.
Actividad genital.	Poco frecuente.	Frecuente.
Actividad mental.	Conceptual y abstracta.	Ensoñaciones.

2.1.8. Neuroquímica y factores humorales del sueño.

Se han propuesto muchas sustancias como reguladoras del ciclo sueño – vigilia, de las cuales, están en curso de investigación sus mecanismos, cinética, lugares de acción y fisiológicos, al igual que su producción, acumulación, incremento e intensidad en las etapas de sueño; estas sustancias actúan de forma directa o indirecta sobre uno o más estratos neuronales. Estas sustancias son de tipo neuroquímica, peptídica u hormonal:

- **Catecolaminas:** Las catecolaminas involucran tres neurotransmisores: dopamina, noradrenalina y adrenalina.
 - a) **Adrenalina:** Regula preferentemente la vigilia de la misma forma que lo hace la dopamina, al actuar en sitios de la dopamina en regiones encargadas del alertamiento.
 - b) **Noradrenalina:** La actividad de las neuronas noradrenérgicas es alta durante la vigilia, disminuye en el sueño no MOR y detiene su actividad durante el sueño MOR. Produce activación cortical del EEG asociada a la vigilia.
 - c) **Dopamina:** Sus efectos en la vigilia son mediados por los receptores D₁ y D₂. La dopamina mantiene la vigilia, porque la actividad de las neuronas dopaminérgicas incrementan su tasa de disparo junto con la estimulación sensorial y movimientos voluntarios, mantiene el arousal conductual modulando la distribución de NA del locus coeruleus (LC) (García y Drucker, 2002).
- **Histamina:** Tiene un papel en el mantenimiento de la vigilia, la actividad de las neuronas histaminérgicas del hipotálamo posterior, son mayores en la vigilia, se vuelven menos activas en el sueño no MOR y cesan su actividad durante el sueño MOR (García y Drucker, 2002).

- **Acetilcolina:** Los mecanismos colinérgicos tienen un papel en la activación cortical y participan tanto en la vigilia como en el sueño MOR.
- **Glutamato:** Neurotransmisor excitatorio que mantiene la vigilia, se correlaciona con la activación del EEG y el alerta conductual (García y Drucker, 2002). Actúa por sus dos tipos de receptores: ionotrópicos, como el NMDA, el AMPA y el kainato, y metabotrópicos. La activación del receptor AMPA disminuye el sueño de ondas lentas (no MOR); y la estimulación del receptor NMDA produce ráfagas en las células piramidales durante esa fase de sueño. Por lo que el glutamato es crítico en la vigilia y juega también un papel en el sueño no MOR (García y Drucker, 2002).
- **Serotonina:** Actúa como neuromodulador que prepara al organismo para dormir al atenuar la activación cortical e inhibiendo las neuronas responsables del despertar y alertamiento conductual (García y Drucker, 2002).
- **Adenosina:** Puede incrementar el sueño no MOR y el sueño MOR. La adenosina se acumula en el cerebro durante la vigilia, inhibiendo las influencias colinérgicas del alerta conductual situadas en el tallo cerebral y cerebro basal anterior, y disminuyen sus valores durante el sueño. Cuando su actividad está suficientemente inhibida, ocurre el sueño (García y Drucker, 2002).
- **Aminoácidos inhibitorios:** El GABA incrementa el sueño no MOR al fijarse a los receptores GABA_A y GABA_B asociados a procesos inhibidores generando y controlando las ráfagas tálamo – corticales que producen las espigas (husos) y las ondas lentas (Inoué et al., 1995), aunque reducen la cantidad de movimientos oculares durante sueño MOR.
- **Sustancias promotoras de sueño:**

La mayoría de los péptidos y hormonas involucradas en el ciclo sueño-vigilia, inducen o inhiben alguna etapa de sueño. Algunas sustancias, sus efectos no

están claros, y en otras, tienen un efecto en ambos estados de sueño (NMOR y MOR), aunque su efecto predomina en un estado (García y Drucker, 2002). En la tabla 2, se resumen algunos de los muchos péptidos, hormonas y sustancias promotoras de sueño y sus efectos.

Tabla 2: Lista de sustancias promotoras de sueño y vigilia. Efectos de estas sustancias sobre los ciclos sueño – vigilia. Tomado de Arteaga et al. (2000).

Sustancias	Sueño no MOR	Sueño MOR	Vigilia
HORMONAS			
Hormona del Crecimiento (GH)	s/c	+	-
Hormona Liberadora de GH (RHGH)	+	+	-
Insulina	+	s/c	-
Progesterona	+	s/c	-
NEUROPEPTIDOS			
Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP)	+	+	-
Colecistocinina (CCK)	s/c	+	-
INMUNOPROTEÍNAS			
Interferón (IFN – 2)	+	-	-
Factor de Necrosis Tumoral (TNF)	+	-	-
SUSTANCIAS PROMOTORAS DE SUEÑO			
Péptido Inductor de Sueño Delta (DSIP)	+	-	-
Factor S	+	-	-
Uridina	+	-	-
OTRAS MOLÉCULAS			
Oleamida	+	s/c	-
Anandamida	+	s/c	-
	+: Promotor -: Inhibidor s/c: Sin cambios		

2.1.9. Neuroanatomía generadora del ciclo sueño – vigilia.

2.1.9.1. Estructuras promotoras de la vigilia en el cerebro.

Moruzzi y Magoun (1949) sugirieron que la vigilia es un estado de impulsos ascendentes y estables que provienen de la formación reticular del tallo cerebral. En esta estructura, varios núcleos celulares promueven la vigilia. Estos núcleos celulares son 1) de tipo noradrenérgico (NA) situadas en el locus coeruleus (LC); 2) de tipo serotoninérgico (5 – HT) situadas en el núcleo del rafé (NR); 3) de tipo acetilcolinérgico (ACh) situadas en el tegmento pedúnculo – pontino (PPT); 4) de

tipo glutamatérgico (Glu), situadas en el cerebro medio; 5) dopaminérgicas (DA) situadas en la sustancia nigra compacta (SNc) y área tegmental ventral (VTA).

2.1.9.2. Inicio del sueño.

El inicio del sueño es un proceso pasivo y complejo. Existe una reducción tónica del sistema reticular ascendente responsable del sueño fisiológico (Datta y MacLean, 2007).

2.1.9.3. Teoría homeostática de la actividad metabólica.

En humanos, al inicio del sueño de ondas lentas disminuye el uso de glucosa cerebral, estimula la secreción de la hormona del crecimiento, inhibe la secreción del cortisol, disminuye la actividad del sistema nervioso simpático y aumenta el tono parasimpático, afectando la homeostasis de la glucosa corporal total (Spiegel et al., 2009). El metabolismo cerebral en esta etapa disminuye, alcanzando niveles mínimos en los estados profundos del sueño (Montes et al., 2006). Durante el sueño MOR existe una actividad similar a la vigilia en diversas regiones cerebrales (Montes et al., 2006). Se presentan ondas de 40 Hz asociado a procesos cognitivos, como los atencionales, realización de tareas complejas, etc. También, se encontró un aumento en el flujo sanguíneo en varias regiones cerebrales en esta etapa (Santiago et al., 1984). Durante la vigilia activa hay un aumento en la síntesis de metabolitos en el cerebro y cuando alcanzan un nivel crítico, disminuyen su actividad en las estructuras promotoras de la vigilia, induciendo el sueño que disminuye la producción de estos metabolitos (Datta y MacLean, 2007).

2.1.10. Mecanismos para la generación y mantenimiento del sueño no MOR.

El sueño no MOR se induce por las neuronas GABAérgicas del área preóptica medial y del cerebro basal anterior. Estas permanecen activas durante el sueño no MOR (Muzur et al., 2005); actúan inhibiendo a las neuronas

aminérgicas, colinérgicas y orexinérgicas en el cerebro anterior y tallo cerebral (Muzur et al., 2005).

La región más activa durante el sueño no MOR es el área preóptica medial (mPOA). En esta región, las neuronas GABAérgicas y de galanina inervan al núcleo tuberomamilar (TMN), hipotálamo lateral (LH), LC, DR, y al LDT/PPT (Muzur et al., 2005).

2.1.11. Mecanismos para la generación y mantenimiento del sueño MOR.

Jouvet (1962) demostró que cuando se destruye la porción caudal del cerebro medio no se generan los signos del sueño MOR en el cerebro anterior, pero sí aparecen en el puente, indicando que el tallo cerebral aún genera sueño MOR. A partir de estos experimentos, Hobson y McCarley en 1975, proponen el modelo para explicar la alternancia entre el sueño no MOR y el MOR, conocido como *interacción recíproca*, cuya propuesta es que las neuronas aminérgicas y colinérgicas de la unión mesopontina interactúan entre sí para producir surgimiento del sueño no MOR y MOR. En el tallo cerebral hay núcleos que generan el sueño MOR en puente y cerebro medio adyacente interactuando las neuronas colinérgicas y monoaminérgicas. Esta región contiene neuronas colinérgicas conocidas como MOR – on, y causan una pérdida del tono muscular durante el sueño MOR al inhibir a las motoneuronas. Las células MOR – on de la formación reticular pontina medial (mPRF) se excitan por la activación de los receptores colinérgicos. Las células aminérgicas MOR – off de las regiones del LC y del DR/MR, se inhiben por los receptores para NA (en LC) y 5-HT (en DR/MR) (Datta y MacLean, 2007).

Las neuronas serotoninérgicas del núcleo del DR y las noradrenérgicas en LC son llamadas MOR –off, e inhiben a las neuronas MOR – on. Cuando la actividad de las neuronas MOR – off disminuye, aumenta la actividad de las neuronas MOR – on. En la formación reticular pontina (PRF), los niveles de

acetilcolina son altos durante el sueño MOR, mientras que los niveles de serotonina son bajos (Blanco y Salín, 2001).

Efecto de la temperatura: Existen un grupo de neuronas en el área preóptica (POAH) que son sensibles al frío y al calor (Muzur et al., 2005). Las primeras aumentan su actividad durante el sueño no MOR, mientras que las segundas durante el sueño MOR (Muzur, 2005). La etapa MOR llega después de alcanzar un nivel mínimo de temperatura corporal, y disminuye al alcanzar la fase máxima de temperatura corporal (Muzur et al., 2005).

Otros modelos que explican la alternancia entre el sueño MOR y no MOR, así como diferentes fenómenos que se presentan durante el sueño MOR son:

- Modelo CMN (red celular-molecular, por sus siglas en inglés) de regulación del sueño MOR: Según el modelo CMN, el sueño MOR se genera en el tallo cerebral donde existen múltiples grupos que se encargan de la atonía muscular, los movimientos oculares, las ondas PGO, el ritmo theta, la activación cortical, etc. Estos grupos son neuronas que generan señales individuales, empleando un circuito específico; de esta forma, cada una de las señales de sueño MOR se modulan por muchos neurotransmisores dentro de su propio circuito que son los que activan y desactivan a estas neuronas de tipo aminérgicos y colinérgicos. Durante el sueño MOR, la actividad de las células aminérgicas se reducen o ausentan, mientras que la actividad de las colinérgicas aumentan (Datta y MacLean, 2007).
- Modelo del interruptor slip – flop o sube y baja: Un circuito tiene elementos que se inhiben mutuamente donde la actividad de un elemento compite para anular las influencias inhibitoras del otro elemento, que a su vez desinhiben su propia acción. Este circuito evita estados transicionales, porque cuando un elemento supera al otro, el circuito cambia hacia un estado alternativo. Este modelo podría explicar porqué las transiciones de vigilia – sueño son abruptas. Se considera que en cuestión de supervivencia, las transiciones

deben ser muy rápidas, ya que es peligroso para los animales acoplarse lentamente a un estado de alerta, e ineficientes por mantenerse la mitad del tiempo despiertos (Saper et al., 2005).

2.2. Privación de sueño.

2.2.1. Introducción.

La privación de sueño impacta los mecanismos que regulan el apetito, hambre, gasto energético; y causa alteraciones conductuales, fisiológicas y celulares (Giundalini et al., 2000), por lo que se considera un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades, y provoca alteraciones hormonales y neuroquímicas (Andersen et al., 2005). La privación de sueño también interrumpe los ritmos circadianos y biológicos.

2.2.2. Técnicas de inducción de privación de sueño.

Las técnicas de plataforma para privar a los animales de sueño MOR – en su mayoría ratas –, como son el florero invertido, tanque de agua o pedestal, se diseñaron originalmente por D. Jouvett y sus colegas en 1964.

En la técnica del florero invertido, las ratas, se colocan en una plataforma cuya parte superior forma una “isla” rodeada de agua. El diámetro de la plataforma debe ser adecuado para que el animal sea privado de sueño MOR. Durante esta fase de sueño se presenta atonía muscular, haciendo que la rata caiga de la plataforma, entre en contacto con el agua, provocando que despierte. La idea es que la plataforma debe ser lo suficientemente grande para soportar al animal durante el sueño no MOR pero no durante el sueño MOR (Grahmstedt et al., 1985).

Existen dudas acerca de la confiabilidad y validez de este modelo, ya que el estrés, la temperatura, y el confinamiento, podrían inducir efectos no controlados (Coenen, 2001). Por ello, se utiliza una plataforma de diámetro mayor a manera de

control para los efectos provocados por la plataforma chica, separando los efectos del estrés de los causados por pérdida de sueño (Kitka et al., 2009).

Esta forma de privación es sencilla de realizar y de mantener, por lo que es utilizada en muchos experimentos, dadas sus ventajas: es efectiva, económica y no requiere manipulación invasiva de los sistemas neurofisiológicos de los animales (Coll et al., 1989). De hecho el número de estudios realizados con la técnica de plataforma han aumentado, con base en su costo y manejo (Coenen, 2001).

2.2.3. Cambios conductuales durante de la privación de sueño.

La privación del sueño en humanos disminuye la alerta conductual y la memoria, deteriora y dificulta el aprendizaje, altera el estado de ánimo y produce distractibilidad, conjunto de síntomas referidos como deuda de sueño (Basheer et al., 2005), y en ratas, incrementa conductas estereotipadas, como roer y morder objetos, inquietud al explorar ambientes nuevos (Martins et al., 2008). Además, se observó también que las ratas privadas de sueño, mordisquean la plataforma y los pellets que sirven de alimento, aunque éste mordisqueo no es con el fin de alimentarse, hecho que apoya la hipótesis de la ocurrencia de la estereotipia oral espontánea que es causante de los registros de incrementos en la ingesta de alimento en las ratas sometidas a privación en periodos de hasta 96 horas o más.

Los animales tienen dificultad en mantener la motivación y la atención. Esto es porque la presión para que duerman sobrepasa su capacidad de mantenerse alertas, por lo que la precisión de sus movimientos se altera y se vuelven inestables, además de la presencia de microepisodios de sueño que interrumpen la vigilia (Hanlon et al., 2005).

En estudios realizados en humanos privados de sueño durante 24 y hasta 36 horas se observa un déficit moderado en la ejecución de pruebas cognitivas que involucran memoria, atención y aprendizaje y un incremento en el tiempo de reacción para realizar las tareas (Hanlon et al., 2005). Este deterioro se resuelve

con dormir, sugiriendo que el órgano que se afecta con la privación de sueño es el cerebro (Chee y Choo, 2004; Montes et al., 2006).

2.2.4. Cambios vistos en el EEG durante de la privación de sueño.

Durante la privación de sueño MOR la ocurrencia de sueño no MOR es menor a la que se presenta durante un periodo normal de sueño (Beersma et al., 1990). La intensidad y la amplitud de las ondas lentas en el sueño no MOR que se presentan durante la privación de sueño MOR, disminuyen por la aparición o presión de sueño MOR. Sin embargo, la duración del sueño no MOR no disminuye (Franken, 2002; Shea et al., 2008). Durante el sueño MOR que llega a presentarse, aún en el periodo de privación, desaparecen sus manifestaciones, presentándose por ligeros momentos únicamente al pasar de la fase no MOR a MOR, siendo perturbada la fase por el método de privación en sí. La fase de sueño ligero tiene mayor presencia que el sueño profundo (Endo et al., 1997).

Si la privación de sueño de la rata se realiza en el periodo de luz, el rebote es mayor en comparación con el periodo de oscuridad. Lancel et al., (1989) encontraron que cuando se priva de sueño por 12 horas en el periodo de luz, 24 horas después se encuentra que el tiempo total de sueño aumenta del 57 al 61%; de 49 a 53% y sueño MOR disminuye de 7.1 a 6.6 %. Mientras que cuando la privación se hace en periodo de oscuridad, el tiempo total de sueño aumenta de 57 a 61 %, de ésta, el sueño de ondas lentas de 51 a 53% y el sueño MOR de 6.8 a 7.1%.

Tobler et al., (1990) encontraron que después de 6 hrs. de privación de sueño en fase diurna, incrementa la actividad de ondas lentas, y 6 horas de privación son suficientes para restablecer los patrones de EEG a su estado original.

2.2.5. Cambios anatómicos durante de la privación de sueño.

Everson et al., (1989) demostraron que la privación de sueño total en ratas las conduce a la muerte en un periodo de 11 a 32 días, período en el que

aparecen un conjunto de síntomas que se pueden revertir fácilmente si las ratas regresan a sus costumbres de sueño habituales. Si el periodo de privación se prolonga de manera indefinida, los animales mueren por sepsis y desequilibrios que descompensan su metabolismo (Rechtschaffen et al., 1983; Everson et al., 1989; Barriga et al., 2005).

Además, se presentan deterioros físicos importantes, como ulceraciones en la piel, cola y patas, alteración en la coordinación motora y postural (ataxia), aumento en la ingesta de alimento (hiperfagia), acompañada de una paradójica pérdida de peso, y un aumento en la actividad física y de la temperatura cortical.

Existe un catabolismo acelerado por el uso acelerado de nutrientes y una absorción anormal de grasas que incrementa la actividad motora, la ingesta de alimento y la ausencia de tejido graso, que se traduce en una pérdida de peso durante la privación conduciendo al organismo a un estado de balance energético negativo y a un deterioro en la apariencia física. Las ratas privadas de sueño alteran también su ingesta de agua, ya que prefieren al agua mezclada con etanol, y el tipo de alimento que prefieren es alto en contenido de carbohidratos, y rechazan los alimentos enriquecidos con proteínas y balanceados (Hanlon et al., 2005).

Berger y Philips (1995) realizaron un experimento en el que se privó a ratas de sueño total por un periodo de 3 semanas y se encontró, en promedio, una pérdida de peso del 20% sobre su peso basal (Berger y Philips, 1995). Se concluyó que esta pérdida de peso no es causada por mala absorción de nutrientes o deshidratación, sino por una entidad llamada síndrome de fracaso multiorgánico (SMFO) descrita en la medicina clínica y surge después de lesiones quirúrgicas o traumáticas graves.

Tras la agresión inicial (lesión o trauma) aparece un periodo de latencia en la que no surgen síntomas entre 7 y 14 días después del traumatismo o lesión, aparece un periodo de sepsis y afección progresiva de diversos órganos y sistemas (el SMFO) caracterizándose por un fracaso respiratorio al que le siguen

otros fallos de órganos: riñón, hígado, sistema cardiovascular, coagulación, y sistema nervioso central. Puede haber necrosis tisular, politraumatismo o una reacción inflamatoria. Esto es causado por una serie de mecanismos humorales y enzimáticos que se ponen en marcha ante una agresión, como: la activación del factor de Hageman (factor XII) de la coagulación y mediadores, llevando al organismo a la inflamación que al principio es adaptativa, pero queda incontrolada al sobre – activarse las células efectoras (neutrófilos, macrófagos, linfocitos) que lesionan el endotelio vascular. Además se libera TNF, interleucinas, factor de activación de plaquetas, histamina, radicales de O₂, leucotrienos, prostaglandinas, etc. Muchos de los efectos del SMFO tienen parecido con los de la privación de sueño (Barriga et al., 2005).

En humanos no se observan los mismos cambios que presentan las ratas, aunque tienden a perder peso. Sin embargo, el déficit constante de sueño incrementa el riesgo de padecer obesidad (Barriga et al., 2005). Van Cauter y Knutson (2008) describieron que en jóvenes a los que sólo se les permitía dormir por 4 horas durante 2 días, se incrementó el apetito por alimentos ricos en calorías y contenido elevado de carbohidratos (Van Cauter y Knutson, 2008).

La privación de sueño total en humanos por periodos menores a 36 horas no parece modificar los parámetros de secreción hormonal, metabolismo corporal, actividad física y función cardiovascular, aunque sí se observan alteraciones en el sistema nervioso y un deterioro progresivo de algunas capacidades cognitivas (Maquet, 1995). También se observa una menor tolerancia a la glucosa hasta un 40%, y una concentración alta de cortisol en sangre. Una noche de privación de sueño produce déficit en la actividad del hipocampo al codificar la memoria episódica, reflejándose en una alteración de los recuerdos o eventos vividos el día anterior del periodo de privación (De Gennaro et al., 2010).

2.2.6. Cambios a nivel neuroquímico, humoral, celular y molecular durante la privación de sueño.

Neuroquímico:

- Noradrenalina: El cese de actividad del LC que ocurre durante el sueño MOR reduce la regulación de los receptores adrenérgicos que ocurre en la vigilia (Tsai et al., 1993).
- Serotonina: Brock (1994) encontró una disminución de la actividad serotoninérgica en la corteza parietal y en el hipocampo en la rata al ser privada de sueño MOR por la técnica de plataforma.
- GABA: Actúa inhibiendo la distribución de serotonina, por lo que se encuentran altos valores de este neurotransmisor (Coenen, 1985).
- Adenosina: Los valores de adenosina aumentan en el cerebro basal anterior y en la corteza, actuando como regulador homeostático durante la privación de sueño (Basheer et al., 2004).
- Leptina: Disminuye sus valores durante los primeros días de privación, lo que podría explicar la conducta hiperfágica (Martins et al., 2008).
- Prostaglandinas: Las ratas muestran una alta concentración de prostaglandina D₂ (PGD₂) en el flujo cerebroespinal. Este aumento ocurre en 2.5 horas y persiste hasta 10 horas después de la privación de sueño (Coenen, 2001).
- Citocinas: Después de la privación de sueño y durante el rebote, aumentan los valores de IL – 1 β en el hipotálamo y la corteza de rata (Coenen, 2001). El TNF – α presenta valores máximos durante el alba, antes de que las ratas inicien su periodo de descanso e incrementan con la privación de sueño (Coenen, 2001).

Hormonal: Los niveles de testosterona en sangre disminuye en 24 horas de privación de sueño MOR (Andersen et al., 2005); también se observa una

disminución de la estrona. Incrementan los valores de glutatión, los niveles de lipoproteínas de alta densidad y de vitamina B₁₂ en sangre (Singh et al., 2008). La privación de sueño total incrementa las concentraciones del precursor de colesterol tipo LDL en ratas macho y ratas hembra ovariectomizadas (Andersen et al., 2008).

Moleculares: Se incrementan los procesos que promueven la oxidación cerebral, como la peroxidación lipídica que estimula la producción de radicales libres, como el superóxido, óxido nítrico y demás radicales dañinos (Singh et al., 2008).

Por otro lado, se observa un aumento en la expresión de BDNF y NGF en la corteza cerebral de ratas, a las 8 horas de privación. En la vigilia prolongada, los sistemas energéticos del cerebro se agotan, se extinguen las reservas de glucógeno cerebral y disminuyen los niveles de ATP, degradándolos a ADP, AMP y adenosina (Saper et al., 2005).

Se acumulan moléculas dentro del parénquima cerebral y fluido cerebroespinal, por ejemplo, la oleamida (Navarro et al., 2003), siendo prueba de que los mecanismos moleculares a corto o largo plazo, modifican la expresión de genes y proteínas, además de algunos factores de transcripción, factores mediadores de procesos metabólicos, factores de plasticidad neuronal y de respuesta al estrés, factores sinápticos y vesiculares, receptores y transportadores de neurotransmisores, hormonas y enzimas. Entre éstos, algunos aumentan su expresión mientras otros los disminuyen (Navarro et al., 2003).

Genético: Cirelli, (2002) encontró que periodos cortos de privación total de sueño aumentan la expresión de algunos grupos de genes en corteza cerebral de rata, entre ellos, genes de respuesta inmediata y factores de transcripción como NGF 1_A y 1_B; factores de crecimiento como BDNF, moléculas de adhesión y proteínas de choque térmico, receptores, entre otros. Chen y Bazon (2005) encontraron que en el cerebro basal anterior se modifican alrededor de 11 proteínas, como la α – tubulina, GAP – 43, SNAP – 25, amfifisina, etc., todas

asociadas a las sinapsis y al citoesqueleto, además del gen codificador del sustrato receptor de la insulina 2 (ISR – 2) que se encarga de modular las acciones de la insulina en el cerebro disminuyendo sus valores (Chen y Bazón, 2005).

2.2.7. Rebote de sueño MOR.

El organismo trata de recuperar la cantidad de sueño perdido después de un periodo de privación de sueño, observado incluso en organismos considerados como “no durmientes” (Scharf et al., 2008). El rebote de sueño induce modificaciones en neurotransmisores y sus receptores, incrementando la cantidad total de sueño del sujeto una vez que se le permita dormir, y este mecanismo sugiere que el cerebro tiene que cumplir una cuota específica de sueño para poder lidiar con las demandas de la vigilia. Los cambios cerebrales durante el rebote de sueño se muestran a continuación, encontrando que algunos valores alterados por la privación, regresan a sus valores originales, mientras que otros tardan tiempo en hacerlo.

- Expresión génica: La mayoría de las alteraciones en la expresión de los transcritos durante la privación de sueño, regresan a sus niveles normales (Scharf et al. 2008).
- Neuroquímicos: La NA permanece por debajo de sus niveles normales hasta 72 horas recuperándose hasta el 4º día; y la DA permanece con niveles elevados hasta 96 horas después del rebote, recuperando sus niveles de manera lenta siendo variable el periodo de recuperación (Andersen et al. 2005).
- Endocannabinoides. Son un grupo de sustancias extraídas de la marihuana. El principio farmacológico activo es el $\Delta 9$ – tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ – THC), y se une a receptores específicos del sistema nervioso, CB₁ y CB₂ (Felder et al. 1996). Los más estudiados son el 2 – araquinodil – glicerol (2 – AG), la anandamida y la oleamida (Murillo, 2008). Se observa un incremento en la expresión del receptor CB₁ en puente en ratas privadas de sueño MOR por un

periodo de 22 horas y a las que se les permite dormir *ad libitum* por 2 horas completando un periodo de 24 horas (Martínez–Vargas et al. 2003).

- Hormonal: Las hormonas regresan a sus valores normales durante el rebote, sin embargo, la testosterona y la estrona tardan en restaurarse aún después de 96 horas. La progesterona incrementa sus valores sólo en el primer día de rebote, regresando a sus niveles normales al segundo día. La corticosterona regresa a sus niveles basales con 24 horas de rebote, mientras que la ACTH (hormona adrenocorticotrópica) mantiene niveles bajos, aun con 96 hrs de rebote (Andersen et al. 2005).
- Anatómico y funcional: Se muestra una vasodilatación periférica y disminuye la temperatura corporal, lo que al parecer, suprime la aparición del sueño de ondas lentas por un periodo que va de 24 horas hasta 72 horas (Berger y Philips, 1995).
- Conductuales y en el EEG: El rebote de sueño se caracteriza por variaciones en los estados de sueño, incrementos de una fase en detrimento de otra y disminución del número de despertares. En el periodo de rebote, después de la privación de sueño MOR, aumenta la duración en esta fase, sin embargo disminuye su frecuencia de manera proporcional al tiempo de privación, y es independiente de la modulación circadiana (Franken, 2002). El EEG durante la fase de sueño MOR puede tardar hasta 48 horas en regresar a la normalidad (Andersen et al., 2008). La potencia espectral, la amplitud y la densidad de las ondas delta se reducen durante el rebote (Beersma et al., 1990). La latencia de sueño MOR disminuye y la duración de esta fase es mayor a la del sueño no MOR (Kitka et al., 2009).

2.3. Traumatismo Craneoencefálico (TCE).

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es provocado por un objeto o agente externo que choca contra la cabeza y el cráneo con mucha fuerza. Su naturaleza es diversa como se describirá más adelante. El impacto puede fracturar o no el cráneo y lesionar la masa encefálica ya que las lesiones más importantes

se producen de forma directa sobre la zona de impacto. La lesión cerebral traumática implica procesos que pueden dañar una o varias estructuras cerebrales, incluyendo vasos sanguíneos, y cuyas consecuencias se manifiestan después del evento traumático. Es una de las principales causas de muerte dentro de la población económicamente activa (Mechoulam y Shohami, 2007).

2.3.1. Demografía y causas del TCE.

En cuanto a índices de mortalidad y discapacidad, representa alrededor del 5% de la población mexicana, según cifras del INEGI hasta el año 2005; en México desde hace más de 20 años se sabe que los traumatismos son un problema de salud pública, pues en un año se llegan a reportar poco más de 30 mil decesos de individuos de entre uno y 18 años de edad, todos a consecuencia de accidentes y lesiones traumáticas. El traumatismo es causante de 11.8 decesos por cada 100 mil habitantes, siendo el traumatismo craneoencefálico el que interviene en 75 % de las defunciones. De la mortalidad total, 78 % sucede en el sitio del percance. El trauma es motivo de 25 % de las consultas en urgencias, 10 % de las hospitalizaciones, 15 % de los ingresos a una unidad de terapia intensiva en pediatría y 50 % de los traslados en ambulancia (Arellano, 2010).

De entre todos los grupos de edad de 5 a 45 años de edad, las caídas son los principales motivos de TCE (35.2%) seguidos de accidentes callejeros como choques automovilísticos, atropellamientos, etc., (17.3%), seguidos por golpes contra objetos (16.5%), agresiones (10%), actividades deportivas – por ejemplo, boxeo y fútbol americano entre otros – (12%), accidentes caseros como resbalones en el baño, caídas de objetos, etc., (5%); actividades de ocio (5%); accidentes industriales – manejo de maquinaria pesada – (2%). Sin embargo, las causas de mortalidad por TCE difieren entre sí. De entre todas las causas, los accidentes vehiculares, incluyendo atropellamientos, son las causas principales de mortalidad, seguidas de las heridas de bala (Bruns, 2003).

En cuanto a edades, los niños menores a 4 años de edad, adolescentes de 14 a 19 años de edad, y adultos mayores de 65 años son los grupos de mayor

riesgo de sufrir TCE por caídas. La mayor incidencia sin embargo, se encuentra en los adolescentes por la falta de conciencia de riesgos y por las actividades a las que se someten (Jennett, 1996).

En el TCE infantil, existe la creencia de que los niños no son afectados de la misma forma que un adulto, debido al cerebro que está en desarrollo y por lo tanto, se recuperarán rápido sus funciones cognitivas y neurológicas afectadas. Sin embargo, se ha observado que el cerebro de los niños muy pequeños (por debajo de los 5 años) es mucho más susceptible a los efectos de un trauma cerebral que el cerebro de niños mayores y adolescentes debido a que su cerebro se encuentra aún en desarrollo y, por lo tanto, es muy sensible a la influencia de neurotóxicos como el glutamato, además de presentar hinchazón cerebral más prolongada después de sufrir un TCE. En cuanto a la severidad del deterioro neurológico, es similar al de los adultos, como discapacidad de aprendizaje, disfunción académica y desórdenes en el desarrollo (Lange – Cosack, (1979).

En los niños mayores de 5 años y adolescentes, existe un mayor índice de recuperación debido a que el proceso de plasticidad cerebral no se ve afectado por los neurotransmisores tóxicos, y las conexiones neuronales se ejecutan con mayor eficacia. Y en las mujeres presentan mayor recuperación de un TCE que los hombres debido a su fisiología cerebral y el uso más eficaz de los hemisferios cerebrales (Greenwald, 2003).

En cuanto a género, los hombres tienen mayor probabilidad de sufrir un TCE por las conductas riesgosas como trabajos peligrosos, deportes de contacto, excesos en la forma de beber, violencia interpersonal, imprudencias al volante, etc., mientras que las mujeres lo son por violencia doméstica y deportes de contacto principalmente, y en cuanto a estatus socioeconómico, las personas de estrato social bajo son las que presentan mayores probabilidades de sufrir TCE por agresiones y por violencia doméstica (Bruns, 2003).

Además los sobrevivientes permanecen en su mayoría con secuelas, por lo que su calidad de vida se ve deteriorada. Las secuelas neuropsicológicas son muy

variadas y afectan la actividad del sujeto, como los déficits de memoria, capacidad en la formación de conceptos y en los sistemas ejecutivos (Junqué 1995). Muchos de los pacientes son adolescentes o adultos jóvenes y requieren de cuidados institucionales o familiares por muchos años. Incluso, si la discapacidad motriz es leve, persisten los problemas conductuales y cognitivos u ocurren cambios en la personalidad como los descritos más adelante (Junqué 1995).

El daño producido es complejo y tiene diversas consecuencias. Incluso en lesiones triviales, se activan mecanismos que producen un resultado fatal a menos que se detecten de forma temprana y se lleven a cabo los tratamientos adecuados (Graham et al., 2002).

2.3.2. Clasificación y tipos del TCE.

La clasificación del daño cerebral por traumatismo se realiza por los resultados que manifieste el paciente, que van desde los que no muestren – en apariencia – daños después de un golpe, hasta los que manifiestan complicaciones fatales (León, 2006).

La lesión inicial por TCE puede ser de dos tipos, abierta y cerrada:

- *Lesiones abiertas de la cabeza:* El cráneo es atravesado por objetos que lesionan la masa cefálica, como un proyectil o fragmentos de hueso (ver tabla 3). En este tipo de lesiones, las personas no pierden el conocimiento y tienen síntomas focales, mostrando una recuperación rápida y espontánea (Junqué, 1995).
- *Lesiones cerradas de la cabeza:* Se produce al recibir un fuerte golpe en la cabeza sin hallarse herida craneal o hemorragia externa (ver tabla 3). Si existe hemorragia, la sangre quedará confinada dentro del cráneo. Normalmente, estas lesiones dejan al paciente con pérdida de conciencia. También produce un daño difuso en el cerebro, mismo que se detallará más adelante (León, 2006).

Tabla 3: Ejemplos de lesiones abiertas y lesiones cerradas

Causas que producen lesiones traumáticas	
Lesiones abiertas: Objetos que penetran el cráneo (como metrallas, balas, heridas de arma blanca, objetos que impactan la cabeza a alta velocidad y perforan el cráneo).	Lesiones cerradas: Caídas, golpes, colisiones de vehículos, actividades deportivas.

El tipo de lesión presentada durante el TCE, se divide en: lesión inicial, y lesión secundaria. La lesión primaria es causada por el traumatismo, provocando cambios en la fisiología cerebral. Y la lesión secundaria es causada por la isquemia, hipertensión intracraneal, epilepsia, infección, edema cerebral, formación de hematomas y herniación del cerebro (ver tabla 4).

Tabla 4: Clasificación de lesión cerebral traumática (Graham et al., 2002).

Daños primarios	Fracturas y daños al cráneo.
	Laceraciones y hemorragias.
	Hematoma intracraneal.
	Daño axonal y vascular difuso.
	Daño a nervios craneales.
Daños secundarios	Hipoxia-isquemia.
	Hinchazón
	Aumento en la PIC y cambios vasculares.
	Meningitis y abscesos.

Dado que el daño inicial y estructural es similar en todas las formas de TCE, el resultado determinante es la condición anterior a la lesión cerebral; una buena recuperación es más probable en un individuo sano que experimenta un TCE sin condiciones previas de desórdenes, que un individuo con desórdenes adquiridos o preexistentes (Graham et al., 2002), como ejemplo, después de una lesión leve en un sujeto que sufre un accidente cerebrovascular o daño cerebral, es probable que empeore si existen condiciones premórbidas (Figura 6). La recuperación y los resultados también dependen de la gravedad de la lesión primaria y sus consecuencias, así como de programa de rehabilitación y tratamiento a seguir para que el paciente recupere sus funciones cognitivas o habilidades perdidas (ver figura 6 y tabla 4) (Junqué, 1995).

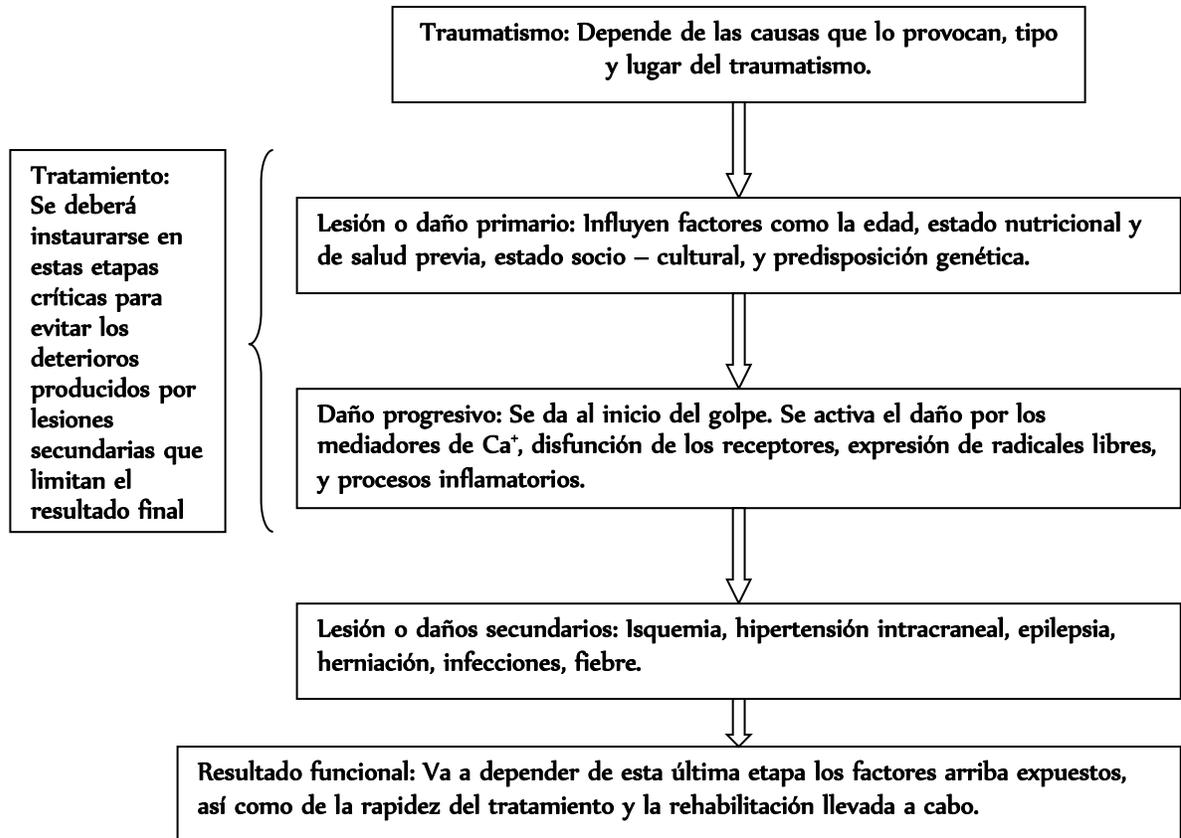


Figura 6: Factores que cursan e influyen sobre el traumatismo y su recuperación o empeoramiento. Modificada de Graham, et al. (2002).

2.3.3. Fisiopatología del TCE.

En humanos, los dos tipos de acción mecánica que producen daño cerebral por TCE son la estática y la dinámica (Figura 7). La acción mecánica ocurre cuando se aplica una fuerza gradual a la cabeza, por ejemplo, las lesiones por deformación causadas por terremotos, deslizamientos u otros objetos pesados (Graham et al., 2002). En el segundo tipo, la dinámica, es más común (Figura 7). La duración del choque es crítica para determinar el tipo de lesión. Por ejemplo, dependiendo de la superficie del objeto – blanda o dura –, puede causar una fractura o fisura craneal de tipo deprimida, y también las laceraciones sobre el cuero cabelludo, si penetra la duramadre, etc. (Graham et al., 2002).

La acción dinámica se subdivide en dos tipos: por impulso o por impacto (Figura 7). La primera es poco común, sucede cuando la cabeza se mueve de forma brusca y súbitamente, se detiene sin causar un impacto directo, como

cuando una persona cae sentada provocando que el impulso de choque mueve la masa cefálica hacia adelante y hacia atrás, provocando un contragolpe en la parte en que choca la masa cefálica con la duramadre. La carga por impacto ocurre cuando en un choque automovilístico, el impacto golpea a la persona hacia adelante y la detiene súbitamente (Graham et al., 2002).

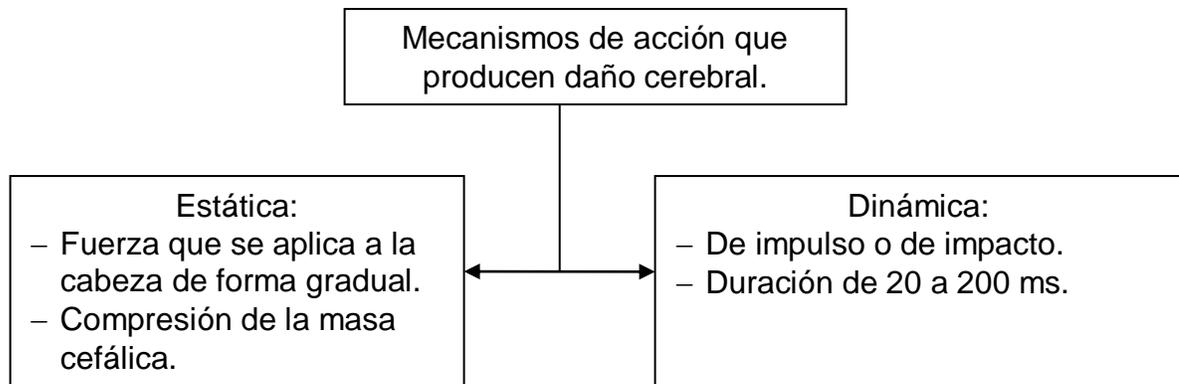


Figura 7: Mecanismos que producen daño cerebral después de una lesión traumática. Modificada de Gennarelli y Graham (2005).

2.3.3.1. Alteraciones físicas.

En un paciente recién traumatizado aparece un cuadro denominado conmoción cerebral que se define como un síndrome de disfunción neurológica de causa traumática rápidamente reversible, en donde existe una pérdida de conciencia breve y una amnesia de mayor o menor duración que presenta una evolución favorable y no requiere tratamiento (Pelegrín, 1997).

En los casos de traumatismo más graves, en donde hay pérdida de conciencia con duración mayor a 15 minutos, se le denomina síndrome de contusión – edema cerebral (Pelegrín, 1997) en donde hay un edema o hinchazón del cerebro y, por consiguiente, aumenta la presión PIC, mostrando signos de hematomas intracraneales que ponen en peligro la vida del paciente.

2.3.3.1.1. Lesiones primarias.

Acontecen en el mismo instante del traumatismo. Comprenden dos tipos de daños: focal y difuso. A continuación, se describirán ambas lesiones:

1. Daño cerebral focal: En esta categoría se incluyen daños causados por caídas, accidentes, golpes con objetos pesados y que penetran el cráneo, llegando a la superficie cerebral (duramadre, pia – aracnoides) sin penetrar la masa cefálica (Adams et al., 1980):
 - a) Lesiones de la superficie craneal: se dan en el cuero cabelludo, cráneo y duramadre. Si existe hemorragia severa causará hipotensión, además de ser una ruta de infección intracraneal (Adams et al., 1980).
 - b) Laceraciones y hematomas cerebrales: se mantiene intacta la pia – aracnoides, siendo un marcador de daño cerebral. El daño se extiende a la materia blanca, en cuyo margen forma una hinchazón que comprime los tejidos adyacentes aumentando la presión intracraneal (Adams et al., 1980).
 - c) Hematomas intracraneales e infartos: son causa de deterioro funcional y muerte. El hematoma intracraneal se divide en extradural e intradural; éste último puede ser subdural, subaracnoideo, intracerebral o intracerebelar (Adams et al., 1980). En la tabla 5, se dan más detalles de los tipos de hemorragia presentados en esta categoría.

Tabla 5. Descripción de los hematomas presentados en el daño cerebral focal.

Tipos de hemorragias y su descripción.	
<i>Hematoma extra-dural o epidural (HE).</i>	Proviene de los vasos sanguíneos situados entre la duramadre y el cráneo ocasionado por fracturas. Los afectados presentan leve pérdida de conciencia, con funciones neurológicas intactas; el hematoma desaparece de 4 a 6 semanas después de la lesión (Graham et al., 2002).
<i>Hematoma subdural (HSD).</i>	En el espacio sub – dural entre la

	duramadre y la zona de aracnoides, hay líquido hemático; causado por contusión, herida o laceración. Se llama agudo, al que se presenta en las primeras 24 horas, y es signo de que el golpe se recibió con fuerza (Graham et al., 2002).
<i>Hematoma intracerebral o intracerebelar (HIC).</i>	La hemorragia es dentro del tejido cerebral, causado por una herida penetrante que lesiona y perfora la masa cerebral. Son frecuentes en pacientes que presentan daño cerebral moderado (Graham et al., 2002).

2. Daño cerebral difuso: Estas lesiones ocurren por la aceleración/desaceleración de la cabeza al recibir un golpe o empuje violento, ejerciendo fuerza sobre la materia blanca cerebral, aunque también son de origen vascular o secundaria de un proceso de anoxia. Aquí se incluyen la lesión axonal difusa (DAI); lesiones por isquemia y la lesión vascular multifocal (Granacher, 2003).

- a) La lesión axonal difusa (DAI) es un daño cerebral cuya apariencia histológica depende de la duración de sobrevivencia después de la lesión. Si la sobrevivencia es corta (horas o días), existen múltiples protuberancias y bulbos axonales; si el periodo de sobrevivencia es de semanas, los bulbos son menos prominentes y se desarrollan "clusters" de microglia y macrófagos; y si la sobrevivencia es prolongada (meses o años) los axones dañados se reorganizan (ver tabla 6) (Granacher, 2003).
- b) El segundo tipo, daño isquémico, es provocado inmediatamente al suceder la lesión o traumatismo, y se atribuye a la disminución del flujo sanguíneo cerebral, provocando un estado de hipoxia. Las lesiones ocurren en el hipocampo y los ganglios basales (Granacher, 2003).
- c) La tercera categoría, lesión vascular difusa, son hemorragias múltiples y pequeñas en la materia blanca de los lóbulos temporal y frontal,

adyacentes al tálamo y tallo cerebral. Estas lesiones causan muerte instantánea y pocos sobreviven por 24 horas (Granacher, 2003).

Tabla 6: Evolución del daño histológico de un daño traumático (Granacher, 2003).

Daño traumático axonal difuso	
Tiempo	Apariencia histológica
Horas	Hemorragias y desgarros del tejido Hinchazón y bulbos axonales
Días y semanas	Tramos de microglías y astrocitos; astrocitosis
Meses a años	Degeneración Walleriana: degeneración neuronal secundaria a una lesión que causa ruptura entre el axon y el cuerpo celular, puede afectar a la sustancia blanca

2.3.3.1.2. Lesiones secundarias.

Estas lesiones pueden ser intracraneales o sistémicas. Tienen un efecto adverso en el paciente incluso con el menor grado de severidad, y los predictores de mortalidad son la duración de la hipotensión, pirexia e hipoxemia (Graham et al., 2002). Se da una revisión de estos factores:

- **Edema cerebral:** Causada por un aumento en el volumen sanguíneo (congestivo) cerebral o del contenido de agua en el tejido cerebral (edema). Elevan la presión intracraneal, impidiendo la circulación sanguínea y de LCR en el cerebro (Graham et al., 2002). La forma severa de edema puede provocar la muerte al comprimir el tallo cerebral.
- **Hipertensión intracraneal:** Se desarrolla al formar un edema que favorece la inflamación cerebral. Un aumento de la PIC deforma el tejido, cambia la posición de las estructuras mediales, desarrolla hernias internas dañando el tallo cerebral superior, y causa daños secundarios al mesencéfalo, siendo éstos la causa más común de muerte (Graham et al., 2002).
- **Isquemia:** Es causada por la interrupción del suministro vascular, ya que se reduce el flujo sanguíneo, provocando vasoespasmo, trombosis,

hipoperfusión cerebral extendida y compresión de la microcirculación (Graham et al., 2002).

- **Herniación de los hemisferios cerebrales:** Si el hematoma continúa evolucionando, aumenta la inflamación de los tejidos adyacentes, y el cerebro, desplazando a las estructuras adyacentes. Cuando la herniación se desplaza hacia las estructuras inferiores, como la zona tegmental, formación reticular y la médula de forma progresiva, causa apnea, estado de coma o también un estado vegetativo, además de paro cardíaco y la muerte (Graham et al., 2002).

2.3.3.2. Alteraciones psicológicas y conductuales.

Se producen alteraciones específicas de las funciones cognitivas dependiendo de la zona donde ocurrió la lesión, siendo los lóbulos frontal y temporal, las áreas más susceptibles de sufrir consecuencias post – traumáticas de la cabeza; entre éstas consecuencias se incluyen la rapidez mental, la capacidad de concentración y la eficiencia general, además de tener efectos importantes sobre la personalidad y habilidades sociales (Junqué, 1995).

Se han reportado cambios en los patrones de sueño en personas que han sufrido TCE, como disminución en la calidad del sueño, mayores niveles de ansiedad y depresión. Polisomnográficamente, mostraron un aumento en el sueño profundo, reducción en el sueño MOR y despertares nocturnos más frecuentes (Parcell et al., 2008).

2.3.3.2.1. Trastornos psiquiátricos.

ψ Desórdenes atencionales: En casos de TBI severos, la información sensorial se procesa a una velocidad lenta, impidiendo atender el estímulo, aumenta la distracción y deterioran la vigilancia; tienen problemas al redirigir su atención a una tarea previa y detener su conducta, una vez que empiezan alguna tarea (Risser, 1990).

- ψ Desórdenes de memoria: Ésta es de tipo anterógrada (pérdida de la memoria después del accidente) y retrógrada (pérdida de la memoria antes del evento traumático), siendo la del primer tipo, la que se presenta con mayor frecuencia en estos pacientes (León, 1996).
- ψ Desórdenes del lenguaje: De los pacientes que presentan secuelas por traumatismo, un tercio de ellos presentan afasia (alteraciones para producir o comprender el lenguaje); de este porcentaje, la mitad es afasia fluida (lenguaje fluido, sin sentido, conversaciones ininteligibles), la cuarta parte es afasia no fluida (habla forzada y con frases telegráficas y forzadas), y el resto de afasia de tipo global (todas las funciones del lenguaje están afectadas). El otro tercio de pacientes que presentan afasia, presentan disartria (incapacidad articulación de las palabras, pero la capacidad de comprensión del lenguaje está intacta). El último tercio presenta problemas de anomia (incapacidad para nombrar objetos, poca fluidez, repetición y comprensión) (Levin et al., 1980).
- ψ Desórdenes viso-espaciales: La función viso – espacial permanece preservada, al igual que su capacidad de construcción y dibujo de objetos. Al realizar estudios minuciosos, como la prueba de Bloque de Diseños de la Escala de Inteligencia de Weschler, se observan déficits visoperceptuales (distorsión o mala percepción de los objetos); confusión, simplificación y manejo concreto de los diseños, y en la construcción de dibujos; también, se cometen errores en la parte superior el campo visual del objeto observado (Warrington et al., 1986).
- ψ Desórdenes ejecutivos: Los pacientes pierden la capacidad de flexibilizar el razonamiento y la solución de problemas ante un ambiente o tareas complejas, o que presentan cambios y desafíos. Presentan algunos déficits en el vocabulario e incapacidad para realizar un dibujo propio, pero pueden copiarlo (Levis et al., 1987).
- ψ Desórdenes intelectuales: El funcionamiento intelectual es indirecto y depende de la gravedad de la lesión, percibiéndose incapacidad en la concentración,

uso del lenguaje, abstracción, cálculo, razonamiento, recuerdo, almacenamiento, planeación y análisis de la información (Dickman et al., 1990).

- ψ Síndromes frontales: Estos síndromes se clasifican en tres tipos: desinhibidos (cambios de personalidad, amnesia, confabulación, impulsivos, inatención); desorganizados (fallas en habilidades ejecutivas, perseverancia patológica e inflexión en su conducta); y apáticos (mutismo, no responden a los estímulos ambientales, falta de motivación al realizar tareas simples, afecto aplanado) (Stus et al, 1993).
- ψ Epilepsia: Las crisis epilépticas por traumatismo se clasifican según su inicio: temprano o tardío; y se presentan en: 1) crisis epilépticas focales con o sin generalización, y 2) crisis epilépticas generalizadas tónico – clónicas. La edad y severidad del trauma se convierten en factor de riesgo de padecer estos tipos de epilepsia. El riesgo disminuye en casos de traumatismo leve y en la edad adulta; mientras que aumenta el riesgo al presentar inconciencia prolongada, hematomas, contusión, hemorragias, etc. (Annegers et al., 2000).
- ψ Dolor de cabeza: Síntomas comunes en lesiones cerebrales incluso de tipo leve. Los mecanismos son similares a los de la migraña. En estos pacientes, los dolores de cabeza son psicógenos (Solaman, 1998).
- ψ Hipersomnolencia: Algunos pacientes pueden desarrollar hipersomnolencia en casos de traumatismo severo. En lesiones menores, la somnolencia va disminuyendo. El sueño en etapa MOR se reduce en su duración. Presentan problemas de apnea obstructiva de sueño (Perlis et al., 1997).
- ψ Desórdenes anímicos: Abarcan desde estados depresivos (actitudes negativas, ideas suicidas, fatiga e imagen corporal negativa), episodios de manía (poco común y, de aparecer, se le conoce como manía secundaria, se asocia a una cognición pobre, problemas emocionales y de conducta), y hasta psicosis (de surgir, es alucinatoria, paranoide sub – aguda y crónica; los factores que

predicen su aparición son predisposición genética, severidad de la lesión y deterioro cognitivo). (Taylor et al., 1998).

- ψ Trastorno obsesivo – compulsivo (TOC): Es raro que se desate el TOC en pacientes recuperados de TCE. A menudo, se acompaña de otros síntomas como ataques de pánico y ansiedad, depresión y ataques de ira (Fleming et al., 1996).
- ψ Cambios de personalidad: Son reportados por amigos y familiares. Las lesiones frontales provocan comportamientos tipo *borderline*; las lesiones focales causan conductas extravagantes. El sentido del juicio y la conciencia del sujeto se deteriora (Fleming et al., 1996).

2.3.3.3. Alteraciones celulares.

En las zonas cerebrales lesionadas por eventos traumáticos o condiciones patológicas ocurre una isquemia en el punto de impacto, que disminuye el flujo sanguíneo local, privando de suministro de oxígeno y glucosa al tejido cerebral; la zona afectada evoluciona a infarto formando en pocos minutos, un área necrótica. Alrededor de esta área, hay grupos celulares que no presentan daño estructural, aunque su actividad metabólica está disminuida. Esta zona se llama penumbra isquémica y mantiene una perfusión sanguínea reducida, las células en esta zona son funcionales aunque sujetas a procesos que las conducen a una muerte celular (Leker y Shohami, 2002). La penumbra isquémica incluye dos áreas: una con recuperación espontánea (P2) y otra que presentará cambios irreversibles (P1) a menos que se instaure un tratamiento adecuado y oportuno (Figura 8). Los factores que establecen el avance del infarto del área P1 son: el nivel de circulación sanguínea colateral, duración de la isquemia y estado funcional y metabólico de las células.

El descenso del flujo sanguíneo en el tejido cerebral favorece la aparición de respuestas inflamatorias, alterando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), estimulando la expresión de proteínas proinflamatorias

(citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión endotelio – leucocito y enzimas proteolíticas), infiltrando macrófagos y leucocitos, propagando la inflamación al tejido cerebral, incluso varios días después de la lesión (Leker y Shohami, 2002). En el proceso inflamatorio hay salida de leucocitos hacia tejidos lesionados o dañados.

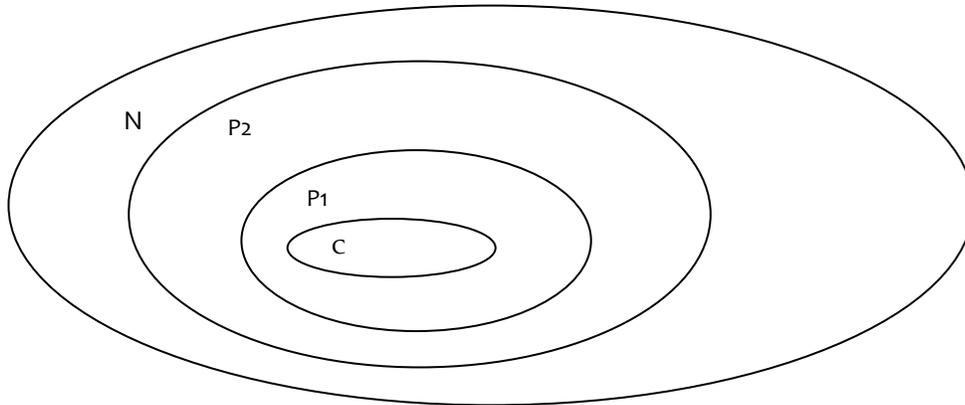


Figura 8: La penumbra isquémica. Después de una lesión isquémica, el área del centro (C), está destinada a sucumbir. El área cercana al núcleo (P1) está en peligro de sucumbir en algunas horas. La zona de penumbra está hipo-perfundida (P2), y está rodeada por tejido perfundido normal (N) (Leker y Shohami, 2002).

La inflamación en el SNC, incluye la activación de la microglía, que sintetiza mediadores neurotóxicos proinflamatorios (radicales libres, especies reactivas de oxígeno, aminoácidos excitotóxicos, activación de enzimas degradantes de la matriz celular, TNF – α , etc.), la formación de edema, expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), activación de astrocitos que liberan citocinas, expresión de moléculas de estrés oxidativo (NOS-2 y COX-2), y prostaglandinas. Otros mediadores inflamatorios como prostaglandinas, sustancia P, etc., son considerados protectores que contrarrestan el daño o lesión. La inflamación después de la lesión contribuye al retardo del daño neuronal; sin embargo, cuando ésta se produce en exceso, intensidad y duración, se vuelve dañina (García et al., 2008).

En estudios experimentales, se ha encontrado que la isquemia causada por el trauma, estimula el metabolismo anaeróbico, causa lactoacidosis, aumenta la vasodilatación, altera la regulación celular, y se suprime la reactividad al CO_2 ,

desacoplando la actividad metabólica y originando los mecanismos que provocan el daño al tejido cerebral (Leker y Shohami, 2002).

2.3.3.4. Alteraciones neuroquímicas.

Las células en la zona de penumbra isquémica están sujetas a mecanismos similares en la isquemia y en el TCE, e incluyen los siguientes:

Acetilcolina: Este neurotransmisor aumenta en el cerebro al sufrir un traumatismo cerebral (Graham et al., 2002), ya que se mostró una disminución en los receptores colinérgicos en el hipocampo y en tallo cerebral (Lyeth et al. 1994; Dewar y Graham, 1996).

Cascada de ácido araquidónico: Los daños causados inducen la producción de varios agentes patogénos, como fosfolipasa A₂, lipooxigenasas y ciclooxigenasas (DeWitt et al. 1988; Shohami et al. 1987).

Catecolaminas y monoaminas: Existen altos niveles de adrenalina, noradrenalina y dopamina después de un TCE experimental en ratas (McIntosh et al. 1994; Prasad, 1992).

Citocinas: Las citocinas proinflamatorias, como TNF – α , IL – 1 e IL – 6 se activan 1 hora después de un daño traumático y/o isquémico. Las moléculas de adhesión (ICAM y ELAM) facilitan la entrada de leucocitos a través de la BHE (Leker y Shohami, 2002), provocando un efecto neurotóxico. Las células sintetizan y secretan citocinas proinflamatorias que agravan aún más el daño cerebral, como el TNF – α y otros péptidos de la misma familia (Shohami, 1994).

Péptidos endógenos opioides: Aumenta la expresión de los opioides y se relaciona con las estructuras dañadas (McIntosh et al. 1987); modulando la distribución de neurotóxicos, que contribuyen al daño neuronal en el periodo post-traumático (McIntosh et al. 1987).

Canales iónicos: Existen cambios en los iones de Ca⁺, magnesio y potasio. La pérdida del Ca⁺ desarrolla la muerte neuronal. Las alteraciones del magnesio

(Shapira, 1989), disminuyen el consumo de glucosa y metabolismo cerebral, además de la síntesis de proteínas. El potasio en espacio extracelular contribuye al deterioro de la homeostasis energética por despolarización y propagación de la depresión eléctrica, vasoconstricción cerebral, cambios en la glucólisis cerebral y pérdida de conciencia. El potasio se captura por los astrocitos, produciendo edema, que deteriora el transporte de oxígeno neuronal (Graham et al., 2002).

Aminoácidos excitadores: El glutamato y aspartato alteran la concentración de Na^+ y Ca^+ celular (Leker y Shohami, 2002). El glutamato activa los receptores NMDA y AMPA, que ceden el paso de Na , Ca^+ y agua al interior celular, formando edema y aumentan el estrés oxidativo que dañan las células (Katayama, 1990; Leker y Shohami, 2002).

Especies reactivas de oxígeno (ROS), radicales libres y peroxidación lipídica: La producción excesiva de ROS induce la expresión de genes y proteínas de choque térmico (HSP por sus siglas en inglés de *Heat – Shock Protein*), destruyen la membrana celular, oxidan proteínas celulares y ácidos nucleicos, y atacan la vasculatura cerebral (Kontos y Povlishock, 1986).

Óxido nítrico: Es un compuesto que regula la presión arterial. Tiene otras funciones como modulación inmunológica, y contribuye a la agregación plaquetaria. Durante un TCE su inhibición lleva a un gran daño (Leker y Shohami, 2002).

Endotelinas: Pueden causar más daño al tejido a causa de sus efectos vasoconstrictores, que podrían exacerbar la isquemia (Leker y Shohami, 2002).

Despolarización anóxica y liberación de glutamato al medio extracelular: La disminución de la glucosa y oxígeno cerebral afectan los procesos celulares activos y provocan una entrada masiva de Na^+ al interior de la célula, y una salida masiva de K^+ al espacio extracelular, desencadenando una despolarización de la membrana, (*despolarización anóxica*). La despolarización revierte los transportadores de glutamato, aumentando a niveles tóxicos por los receptores

ionotrópicos (como el NMDA), desencadenando liberación de neurotransmisores como el glutamato, interrumpiendo la membrana celular afectando la permeabilidad de la membrana celular, desarrollando un edema cerebral (Graham et al., 2002).

2.3.4. Técnicas de inducción de un TCE.

Se han diseñado estudios para repetir los aspectos que presentan las lesiones cerebrales que ocurren durante y después del traumatismo, así como los métodos mecánicos que imitan los traumatismos. Existen modelos que inducen un TCE experimental de tipo focal y difuso que a continuación se describen:

Modelos de TCE focales: Existen tres técnicas que se utilizan para producir una lesión cerebral de tipo focal: 1) descenso de peso; 2) percusión fluida; 3) de mella o muesca rígida. En los 3 modelos, la cabeza se sostiene de manera rígida en una posición durante el procedimiento experimental. En el primer modelo, se deja caer un peso u objeto por un aparato conductor que impactará el cráneo cerrado, o a través de una craneotomía que dirige el peso directo a la masa cerebral. En los modelos de percusión fluida se administra una inyección rápida de líquido por un puerto sellado que dirige el líquido a la cavidad craneal cerrada. En el modelo de mella o muesca rígida existe un impactador neumático que deforma el tejido cerebral por una craneotomía a una velocidad y profundidad específica. Las tres técnicas se ajustan para reproducir un espectro de gravedad en la lesión.

Modelos de TCE difusos: Los modelos de lesión cerebral traumática difusa, intentan replicar el daño traumático. El dispositivo Pen – 2 Hyge es capaz de producir hasta 18 kg., de carga por impulso sobre el cráneo o el cerebro, y para ello utiliza primates, induciendo un patrón y lesión similar a los daños traumáticos que presentan los humanos. En este modelo, se deja caer un peso sobre un plato o lámina puesta sobre el cráneo del primate. A diferencia de los anteriores métodos para producir lesiones cerebrales, la cabeza de la especie no está fija, permitiendo que ésta gire de manera libre.

2.3.5. Utilización de la rata como modelo para TCE.

Una amplia variedad de animales han sido utilizados como modelos para experimentos de traumatismo e isquemia cerebral, incluyendo animales de tamaño mediano, como gatos (isquemia/TCE), conejos (isquemia), cerdos (TCE/isquemia), perros (isquemia) y primates (TCE/isquemia), y especies pequeñas como ratones y ratas. En esta última especie, es más fácil y conveniente debido a muchos beneficios que se enumerarán a continuación (Wang, 2009):

- a) Las ratas son útiles por su anatomía cerebrovascular y fisiología que se asemeja a la de los humanos. Por ejemplo, la distribución del polígono de Willis es similar a la de los humanos, y si se induce un bloqueo del árbol carotídeo interno se produce una hipertermia similar al que ocurre en humanos que presentan tal bloqueo. En cambio, en los ratones no se observa tal efecto.
- b) La rata tiene un volumen cerebral pequeño en comparación con monos, gatos y cerdos, sin embargo, es muy adecuado a diferentes procedimientos analíticos, lo cual permite una evaluación más exitosa y comprensiva del cerebro sin tratamientos laboriosos en costo y tiempo
- c) La posibilidad de modulación genómica es particularmente eficaz para la comprensión futura de las complejidades de un TCE o isquemia.
- d) Las ratas son razonablemente baratas en cuanto a compra y mantenimiento, en comparación de animales más grandes.
- e) Los investigadores han observado resultados funcionales de TCE/isquemia en ratas, por la evaluación de baterías de pruebas conductuales, cognitivas y sensoriomotoras descritas y estandarizadas para las ratas. Por ejemplo, la prueba del fallo de la pata, la prueba de la cinta adhesiva, y la prueba de la barra transversal. En la sección del anexo, se describirán estas pruebas.
- f) Las ratas innatas son homogéneas genéticamente, y permite minimizar los efectos de confusión derivados de un trasfondo heterogéneo (buscar sinónimo)

y lograr una reducción en las mediciones como una desviación estándar pequeña (Wang, 2009).

2.4. Neuroprotección.

Cuando se presenta una agresión al cerebro se activan respuestas que inducen muerte celular no obstante, también se activan mecanismos que intentan mantener la integridad y funcionalidad del cerebro y han dado lugar al concepto de neuroprotección (Mechoulam y Shohami, 2007). Así mismo se le ha llamado neuroprotección al empleo de cualquier modalidad terapéutica que previene, retarda o “revierte” la muerte celular resultado de una lesión neuronal.

2.4.1. Mecanismos neuroprotectores endógenos.

Los mecanismos protectores representan esfuerzos endógenos para contrarrestar el daño isquémico o traumático. Sin embargo, están limitados en cuanto a tiempo y espacio y no pueden contrarrestar los procesos promotores de muerte celular (Figura 9).

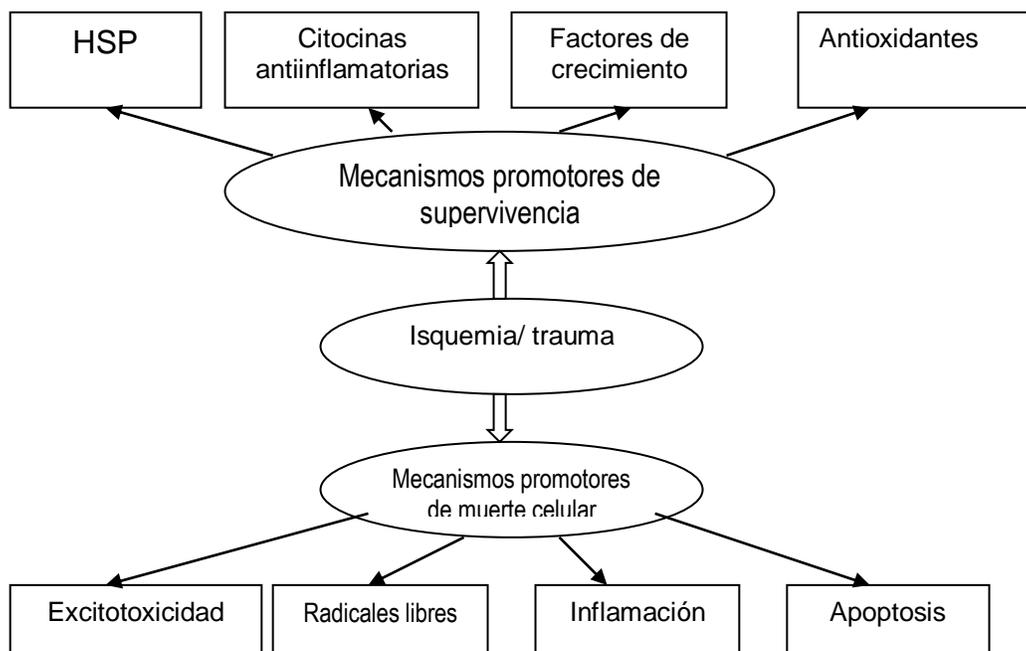


Figura 9: Mecanismos endógenos protectores y nocivos que inician después de un TCE. La lesión cerebral inicia rutas patológicas que dañan las neuronas cerebrales. Estos mecanismos incluyen la excitotoxicidad, formación de radicales libres, inflamación, apoptosis entre otras. Los mecanismos

auto-protectores son inducidos también después de la lesión cerebral formando proteínas de choque de calor, citocinas antiinflamatorias, factores de crecimiento y antioxidantes endógenos. El balance entre los mecanismos nocivos y protectores empleados determina el destino de la lesión cerebral (Leker y Shohami, 2002) HSP: Proteínas de choque de calor.

Entre los mecanismos de protección se encuentran:

Proteínas de choque térmico (HSP): Un TCE o la isquemia incrementan la expresión de HSP, las cuales en condiciones fisiológicas, ensamblan, transportan y pliegan a las proteínas; participando en el crecimiento y mantenimiento celular, en su señalización, diferenciación y migración. En condiciones isquémicas, las HSP tienen efectos inhibitorios sobre la vía apoptótica, interrumpiendo a la cascada de caspasas, que conducen a la muerte neuronal programada y contribuyen a la supervivencia neuronal. Las HSP se expresan en la zona de penumbra isquémica y no en el núcleo isquémico. Previenen la desnaturalización de las proteínas protegiendo al tejido contra el daño isquémico.

Citocinas anti-inflamatorias: Ciertas citocinas poseen propiedades anti-inflamatorias tales como IL-10 que inhibe la producción de otras citocinas inflamatorias. Las proteínas de fijación como IL –1ra, TNF e IL – 18 antagonizan los efectos de las citocinas proinflamatorias uniéndose al receptor o la citocina misma. El TNF – α , en niveles bajos es necesario para la remodelación, plasticidad y mecanismos de reparación.

Factores de crecimiento: La expresión de varios de estos factores, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF), el factor neurotrófico glial (GDNF), factor básico de crecimiento fibroblástico (FGF) se incrementan inmediatamente después de ocurridas las lesiones cerebrales. Estos factores de crecimiento confieren protección interfiriendo la vía apoptótica y evitando su activación. En pacientes lesionados se ha demostrado que la actividad de NGF y FGF aumentan su actividad mostrando que podrían reducir el daño cerebral mejorando la recuperación motora y neuroconductual, así como sus funciones cognitivas (Lee et al., 2000; Zoghbi et al., 2000).

Eritropoyetina: Actúa como factor de crecimiento e inhibe la muerte celular apoptótica en condiciones de estrés, trauma, isquemia y en respuesta al estrés oxidativo (Lee et al., 2000; Zoghbi et al., 2000).

Antioxidantes endógenos: Los antioxidantes podrían tener un efecto neuroprotector al contrarrestar el efecto oxidante del glutamato. Por ejemplo, se ha observado que un incremento de la transmisión sináptica GABAérgica puede tener efectos neuroprotectores contra la isquemia cerebral. La inhibición de las señales o neurotransmisores excitadores resulta en la citoprotección del tejido cerebral isquémico, mientras que la inhibición de la neurotransmisión GABAérgica aumenta las alteraciones inducidas por la isquemia (Lee et al., 2000; Zoghbi et al., 2000).

Endocannabinoides: La anandamida tiene efectos protectores contra la isquemia, en tanto que el 2 – AG contiene efectos antiinflamatorios, ya que suprime la formación de ROS y de TNF – α , e inhiben la liberación de glutamato y la expresión de NF – κ B, impidiendo la expresión de IL – 2 (Navarro et al. 2003).

Hormonas sexuales: Se ha descrito a las hormonas sexuales femeninas: estradiol y progesterona como neuroprotectoras, fundamentalmente esta última (Stein y Wright, 2010). Dentro de las acciones que realiza la progesterona sobresalen: proteger o regenerar la BHE, reducir el edema cerebral, desregular la cascada inflamatoria y disminuir la apoptosis; además de reducir la excitotoxicidad causada por el glutamato y potenciar los efectos del GABA, al producir una sobrerregulación del receptor GABA_A (Stein y Wright, 2010).

Adenosina: Se ha observado un incremento en los niveles de adenosina bajo condiciones anormales celulares, tales como lesiones, trauma, isquemia, hipoxia, etc. Se cree que lleva a cabo acciones neuroprotectoras al reducir la liberación de aminoácidos excitatorios y de la entrada de Ca²⁺ a las neuronas, reduciendo la actividad celular y el metabolismo. Además, la adenosina es ampliamente utilizada como un agente neuroprotector exógeno en el SNC (Basheer et al., 2004).

Glutación: Una de las funciones biológicas del glutación es la protección contra el estrés oxidativo a nivel celular. El glutación parece jugar un papel importante en proteger la toxicidad contra el glutamato en las neuronas (Inoué et al., 1995).

2.4.2. Ensayos neuroprotectores.

Entre los distintos agentes neuroprotectores para bloquear las cascadas de daño celular iniciadas por un evento traumático, se encuentran:

Antagonistas al glutamato: La activación de los receptores NMDA, AMPA y KA incrementa los niveles de Ca^{2+} intracelular, lo que induce la activación de numerosas enzimas y activa los mecanismos de muerte celular como la necrosis y apoptosis. En consecuencia, los antagonistas al receptor del glutamato han sido probados en numerosos ensayos preclínicos y clínicos, mostrando una detención del progreso del daño a las células (Dennis et al., 2004).

Agentes antiinflamatorios: Se puede lograr la neuroprotección inhibiendo a los procesos inflamatorios y a los mediadores que contribuyen a la producción de lesiones cerebrales después del daño isquémico (Dennis et al., 2004). Un ejemplo de ellos puede ser el TNF – α , que según las condiciones presentadas, podría ejercer un papel dual como neuroprotector o contribuir a la lesión. Podría ser neuroprotector cuando la interrupción del flujo sanguíneo es leve y breve. Tendría un efecto nocivo cuando las interrupciones son más prolongadas o generalizadas. La contribución dañina del TNF – α es por su acción proinflamatoria sobre el endotelio, aumentando factores proinflamatorios, activación de metaloproteasas y enzimas productoras de ROS. Aunque, por otro lado, la adición directa en el sistema vascular de TNF – α disminuyen el daño isquémico y mejoran las respuestas funcionales (Graham et al., 2002).

Agentes moduladores de canales iónicos:

- *Bloqueadores de canales de Ca^{+} :* La activación masiva de enzimas en la célula por los altos niveles de Ca^{+} iniciados por la isquemia, dañan el tejido

cerebral. Por tanto, el bloqueo de estos canales pueden tener un papel neuroprotector potencial.

- *Bloqueadores de canales de sodio:* Se ha demostrado que inhiben los potenciales de acción de sodio, bloqueando sus receptores en los sinaptosomas.
- *Activadores de los canales de potasio:* Su efecto neuroprotector se debe a que induce hiperpolarización neuronal y disminuye la distribución de aminoácidos excitatorios.
- *Removedor de radicales libres:* Los ROS generan otros radicales libres llevando a un círculo vicioso que causa destrucción de las membranas celulares. Los removedores de ROS podrían tener un efecto neuroprotector ya que inactivan moléculas altamente reactivas, evitando que exciten a aquellos receptores de aminoácidos excitatorios.
- *Agonistas al receptor GABA:* El clometiazol, actúa como un modulador en el receptor GABA y se ha visto que tiene un efecto neuroprotector en modelos de isquemia global y focal.
- *Agonistas serotoninérgicos:* Los agonistas a la serotonina pueden ser neuroprotectores activando los receptores serotoninérgicos post-sinápticos (5-HT_{1a}) que provocan un aumento en la salida de potasio hacia el exterior, inhibiendo la excitación celular durante el daño isquémico, y protegiendo a las neuronas de la muerte neuronal inducida por el glutamato.
- *Inhibidores de caspasas:* Uno de los factores importantes en la cascada de apoptosis es su activación. Las caspasas son un grupo de cistein-proteasas que participan de manera importante en la apoptosis neuronal.
- *Hipotermia:* Se ha documentado que una hipotermia leve a moderada protege al cerebro de algún daño isquémico en modelos animales. Una reducción de la temperatura corporal, especialmente la cerebral, puede

llevar a un consumo de oxígeno reducido, disminución en la actividad enzimática lisosomal intracelular, disminuyendo la formación de radicales libres, protegiendo la estabilidad de las membranas celulares, reduciendo e inhibiendo el daño celular mediado por neurotransmisores excitadores (Dennis et al., 2004).

2.4.3. Limitaciones de los ensayos neuroprotectores.

- Diferencias en las mediciones obtenidas: La eficacia de los agentes neuroprotectores se detecta por técnicas histológicas en ratas; sin embargo, en los ensayos clínicos realizados en humanos, se hace una medición de la función neurológica y conductual. En las pruebas histológicas que se realizan en ratas, el tamaño del infarto no se correlaciona con los resultados de las pruebas neurológicas realizadas en ambientes clínicos en humanos, debido a que lesiones pequeñas que se localizan en lugares críticos y difíciles de alcanzar, producirían déficits mayores. Y a la inversa, grandes lesiones en áreas relativamente silentes causarían poca pérdida funcional detectable.
- Diferencias en la evaluación funcional: Las pruebas de los ensayos preclínicos en humanos no se correlacionan al 100 % con aquellas utilizadas en los ensayos clínicos, ya que las primeras, se realizan en ambientes controlados, mientras que las segundas, se presentan en la mayoría de las ocasiones, en ambientes poco controlados y con velocidad.
- Diferencias en condiciones pre – mórbidas: En los modelos experimentales, se eligen sujetos experimentales (ratas) sanas y jóvenes. En la práctica, la mayoría de los pacientes (humanos) son aquejados por muchas enfermedades, además de ser de edad madura ó avanzada.
- Diferencias en la ventana terapéutica: En modelos animales, al inducirse una isquemia o TCE experimental, se le administran inmediatamente agentes neuroprotectores, cuyo rango de eficacia es de 2 a 3 horas posterior a la oclusión; la desventaja es que es eficaz solamente en modelos experimentales,

ya que en ambientes clínicos, al aplicarse en humanos, muchos pacientes no pueden administrárseles esos agentes debido a causas circunstanciales, como llegada a los servicios médicos de urgencias, tráfico, etc. (Dennis et al., 2004).

2.4.4. Privación de sueño como neuroprotector: evidencia experimental.

Hay pocos datos en la literatura en donde los procesos de vigilia o sueño, sustentan un papel como agente neuroprotector ante un traumatismo cerebral o cualquier otra agresión al cerebro.

En el caso del sueño, como se había mencionado anteriormente, puede promover cambios dañinos en el cerebro. Koehte (2009) menciona que la privación de sueño por periodos prolongados promueve ambientes inflamatorios en el tejido cerebral, todo esto por la formación de agentes oxidantes que son provocados como respuesta al estrés a que es sometido el cerebro (Koethe et al. 2009).

Como ya se había mencionado antes, en roedores se ha observado que una privación por periodos prolongados (de más de 10 días) de sueño total, sueño MOR y sueño de ondas lentas puede tener consecuencias perjudiciales que lleven a los roedores a la muerte (Rechtschaffen et al. 1983). Este efecto podría relacionarse hipotéticamente, a los ataques cerebrales cuya ocurrencia es en fines de semana o en horas de madrugada, representando peores pronósticos y resultados, fenómeno que se asocia a una historia previa de sueño (Reeves et al., 2009).

Sin embargo, hay datos de que la privación de sueño por periodos cortos podría tener efectos protectores, por ejemplo Cirelli (2002) ha reportado que la privación de sueño total por 8 horas incrementa la expresión de moléculas neuroprotectoras como HSP y de factores de crecimiento en corteza cerebral de rata. También se ha reportado que la privación de sueño total en gatos incrementa

la concentración de oleoiletanolamida en LCR y de la cual se ha descrito que posee propiedades neuroprotectoras (Koethe et al., 2009).

También se ha demostrado que la privación de sueño disminuye la expresión de genes que codifican las citocinas, además de disminuir el daño neuronal provocado en el hipocampo en una prueba de isquemia cerebral secundaria a un paro cardíaco (Weil, 2009). Estos efectos son similares a los observados en una corteza cerebral de rata, sometidas a condiciones hipotérmicas bajo isquemia cerebral. La privación de sueño produce además, una protección adicional al disminuir los niveles de la citocina proinflamatoria IL – 1 β y aumentar la expresión de las citocinas IL – 6 e IL –10, aunque la primera se expresa solamente en caso de isquemia cerebral, y la segunda durante la privación de sueño (Weil et al., 2009).

La privación de sueño también reduce el índice de muerte neuronal inducidas por el TNF – α y glicoproteína – 120 en la corteza cerebral de ratas, lo que sugiere una protección neuronal proporcionada por la privación de sueño (Montes et al., 2006). Se ha mostrado que la privación de sueño total, induce una respuesta neurobiológica rápida que podría proteger al cerebro de un ataque cerebral subsecuente (Moldovan, 2010), esto es similar al preconditionamiento isquémico, que se logra al inducir una isquemia experimental que llega por debajo del umbral del daño que podría producirse. Los mecanismos de un preconditionamiento isquémico, que podrían ser similares a los mecanismos de privación de sueño total, son que la preactivación del sistema inmune por los componentes de las paredes celulares bacterianas, que son las que inducen la tolerancia isquémica atenuando las respuestas inflamatorias cerebrales post – isquémicas (Rosenzweig, 2004). Se ha encontrado en un experimento realizado (Petcu, 2008) que una inflamación leve sistémica provocada antes de un ataque cerebral, puede tener un efecto de preconditionamiento neurprotector que atenúa la destrucción del tejido cerebral por los macrófagos (Petcu, 2008). La privación de sueño por varios días consecutivos puede modular el sistema inmune y atenuar la reacción inflamatoria después de una isquemia cerebral global. Se ha observado

que grandes cantidades de adenosina – producto de la ruptura intracelular de ATP –, se distribuye rápidamente en el espacio extracelular, y es capaz de suprimir el incremento neurotóxico de la neurotransmisión excitatoria llevada a cabo por la activación del receptor de adenosina A₁ sobrerregulando los receptores de adenosina de este tipo (Zhou, 2004).

Además se ha mostrado que la privación de sueño total de manera previa a la inducción de isquemia reduce el daño causado por ésta (Moldovan et al., 2010).

Moldovan et al., (2010) encontró que la privación de sueño total por un periodo de 6 horas realizada previamente a una oclusión experimental de la arteria cerebra media (cuya duración del experimento fue de 90 minutos), reduce el daño provocado por la isquemia y, por lo tanto, mejora el rendimiento neurológico durante la primera semana de recuperación, además de que las pruebas histológicas muestran signos reducidos de daño neurológico 7 días después de la lesión. También determinó el índice de muerte celular apoptótico siendo menor en ratas privadas de sueño en comparación que las ratas control, atenuándose el daño isquémico por la privación de sueño. En el hipocampo también se observa una atenuación del daño, siendo esta área muy sensible a este tipo de daño. El déficit asimétrico fue pequeño en ratas privadas de sueño desde el primer día después de la operación.

3. JUSTIFICACIÓN.

La gran mayoría de personas que sufren accidentes traumáticos tienen altas probabilidades de quedar con secuelas neurológicas y conductuales, además de cognitivas que les impidan regresar a sus actividades cotidianas. En esta fase, ya de por sí dura para el paciente y su familia, se impulsa un programa de estimulación sensorial y de rehabilitación para evitar que se produzcan deterioros físicos que mermen la recuperación del paciente. Si bien este trabajo no tiene como finalidad, ofrecer una posibilidad de tratamiento que ayude a que un paciente con TCE tenga mayores probabilidades de recuperación tanto en lo físico como en lo psíquico, sí podrá ayudar en la comprensión de los procesos

cognitivos y emocionales por los que atraviesa una persona que sufre un TCE, sea en el ambiente en que ocurra el evento, y sin importar la intensidad del TCE – sea leve, moderado o grave – además de comprobar aquella creencia de no dejar dormir a una persona cuando sufre un golpe en la cabeza, solamente que en este trabajo se comparará el ciclo en el que podría ser factible el beneficio de privarlo de sueño al recibir un golpe y, también, hacer una breve revisión de los efectos de la privación de sueño sobre la conducta de las personas y de qué forma saldrían beneficiadas o perjudicadas.

En este trabajo se utilizaron modelos animales – ratas – por ser modelos ampliamente utilizados en trabajos de este tipo, además del tamaño y por su parecido en anatomía circulatoria al del ser humano, y por supuesto, la sencillez con la que resulta trabajar con estas especies.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El TCE es una de las principales causas de mortalidad dentro de la población económicamente activa. Un trauma cerebral causa una alteración inicial e irreversible en el tejido cerebral y su vasculatura, generando un daño secundario, como la liberación excesiva de neurotransmisores excitadores, formación de radicales libres, inflamación y apoptosis entre otros; sin embargo, el daño también desencadena la presentación de eventos neuroprotectores. Entre estos se encuentran los sistemas inhibidores GABAérgico y canabinérgico que pueden contrarrestar el efecto excitotóxico desencadenado por el sistema glutamatérgico. Estos últimos agentes son secretados únicamente en momentos específicos, los cuales no pueden contrarrestar de forma completa los procesos promotores de muerte neuronal. De esta forma, el balance entre los mecanismos dañinos y protectores, determinarán el destino del cerebro lesionado.

En el laboratorio, se ha observado que al inducir un TCE a un grupo de ratas, muestran un cambio significativo en la tasa de supervivencia a 2 hrs., a 24 hrs., y a 8 días después de un TCE. La hora del día en que un TCE es aplicado parece afectar la mortalidad en ese rango de tiempo con un 12.5, 18.7 y 37.5 % de

mortalidad respectivamente, cuando el TCE se aplica a las 13:00 hrs., mientras que el índice de mortalidad se reduce a cero cuando se aplica a las 01:00 hrs (Martínez – Vargas, 2006).

Como se había mencionado anteriormente, Moldovan (2010) evaluó la recuperación de las funciones neurológicas en ratas a las que se les indujo una isquemia cerebral experimental privándolas de sueño, sugiriendo que la privación de sueño induce un efecto neuroprotector que puede limitar la severidad de un ataque isquémico.

En el caso de un traumatismo, los mecanismos fisiológicos del golpe recibido son similares a los que se presentan en un infarto, ya que también presentan un núcleo isquémico y un área cercana denominada penumbra isquémica. Por lo que se hace este estudio derivando de la privación de sueño que también podría limitar la severidad del daño isquémico causado por un traumatismo cerebral, mejorar la recuperación neurológica, determinar si el daño varía de un ciclo (luz u oscuridad) a otro y cómo la privación de sueño limita la gravedad de dicho daño neurológico.

Por estos antecedentes, se ha planteado la pregunta siguiente para este trabajo de investigación:

¿La privación y rebote de sueño MOR mejoran el desempeño conductual en ratas que sufrieron un TCE? Y si es así, ¿en qué ciclo se observa una mejor recuperación, en el ciclo de luz o el ciclo de oscuridad de las ratas traumatizadas?

5. HIPÓTESIS.

La privación de sueño y el posterior rebote del mismo facilitarán la recuperación frente a un TCE.

6. OBJETIVO.

Analizar el efecto de la privación selectiva de sueño MOR en la recuperación conductual frente a un TCE.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

7.1. Sujetos experimentales.

El estudio fue realizado en ratas macho Wistar adultas, pesando entre 250 a 300 grs., obtenidos en el bioterio de la Facultad de Medicina de la UNAM. Se utilizaran 84 ratas divididas en 14 grupos cada grupo compuesto por 6 ratas, de acuerdo al esquema siguiente:

13:00 hrs:

Grupo 1: ratas de grupo control.

Grupo 2: ratas con TCE.

Grupo 3: ratas sin TCE privadas y con rebote de sueño MOR en plataforma chica.

Grupo 4: ratas sin TCE privadas y con rebote de sueño MOR en plataforma grande.

Grupo 5: ratas con TCE privadas y con rebote de sueño MOR en plataforma chica.

Grupo 6: ratas con TCE privadas y con rebote de sueño MOR en plataforma grande.

01:00 hrs:

Grupo 7: ratas de grupo control.

Grupo 8: ratas con TCE.

Grupo 9: ratas sin TCE privadas y con rebote de sueño MOR en plataforma chica.

Grupo 10: ratas sin TCE privadas y con rebote de sueño MOR en plataforma grande.

Grupo 11: ratas con TCE privadas y con rebote de sueño MOR en plataforma chica.

Grupo 12: ratas con TCE privadas y con rebote de sueño MOR en plataforma grande.

Se mantuvieron sometidas a condiciones de temperatura estables y constantes (21° C), en un ciclo normal de luz – oscuridad 12:12 (luces encendidas a las 8:00 AM, luces apagadas a las 8:00 PM) y un ciclo invertido de luz – oscuridad (luces encendidas a las 8:00 PM, luces apagadas a las 8:00 AM), con libre acceso a alimentos y agua por 8 días.

7.2. Diseño experimental.

Las ratas fueron divididas en dos grupos que se someten a un ciclo de actividad en periodo normal (las ratas descansan de día y se vuelven activas en la noche, según el patrón de actividad de las ratas) y un ciclo de actividad en periodo invertido (las ratas descansan de noche y se vuelven activas de día). Cada grupo fue a su vez, dividido en seis sub – grupos que representan las condiciones a las que fueron sometidos los sujetos: grupo 1 control sham (ratas que no tienen ningún tipo de tratamiento); grupo 2 control TCE (ratas sometidas solamente a traumatismo); grupo 3 privación de sueño en plataforma chica (ratas sin ser expuestas a TCE pero sometidas a privación de sueño MOR); grupo 4 privación de sueño en plataforma grande (similar al grupo 3, la privación de sueño MOR es realizada en plataforma grande a manera de control); grupo 5 TCE + privación plataforma chica (ratas expuestas a TCE sometidas a privación de sueño MOR bajo plataforma chica); grupo 6 TCE + privación plataforma grande (ratas expuestas a TCE sometidas a privación de sueño MOR bajo plataforma grande). Estos grupos se sometieron cada uno en su ciclo de actividad correspondiente.

A los grupos de privación de sueño MOR, incluyendo los controles y de TCE, se les privó de sueño por un periodo de 22 horas más dos horas en que se les dejó dormir normalmente (se les colocó en cajas normales) dejándolas por un periodo de rebote de sueño MOR de 2 horas, cumpliendo, un periodo total de 24 horas. Todas las ratas, a excepción del grupo sham, se les sometieron a cirugía para exponer la región craneal. Se les dejó en recuperación por 8 días, sometiéndose posteriormente a una evaluación motora para descartar alguna anomalía en los sujetos. Pasado este tiempo, se procedió a cuantificar la ingesta de agua y comida por 24 hrs. (condición basal), para esto se les dejó una cantidad

medida de comida y agua; además se tomó su peso. Al día siguiente se procedió a inducir traumatismo craneoencefálico (TCE) – a excepción de los grupos controles y de privación de sueño sin TCE –, dejándose recuperarse por 2 horas, para ser sometidos a privación de sueño (excepto los grupos 1 y 2). Se cuantificó el sangrado posterior al TCE, la ingesta de agua y de alimento, así como el daño neurológico a las 24 horas post – TCE. Después de 24 horas de privación de sueño, se tomaron a todos los grupos y fueron evaluados en su función motora para detectar los cambios motores afectados por la privación, el TCE, y la privación más el TCE. Posteriormente, se les dejaron en sus cajas normales para que retomaran sus ciclos de sueño y actividad. A los ocho días, se les evaluó de nuevo para determinar su rendimiento motor. La variable independiente a tomar en cuenta es el TCE inducido según el método descrito anteriormente, la privación y el rebote de sueño MOR, además del ciclo en que es inducido, ya sea en el ciclo normal (13:00 hrs.) o ciclo invertido (01:00 hrs.), mientras que la variable dependiente en este caso, es el rendimiento motor medido a través de la escala neurológica.

Tabla 7: Diseño experimental. Antes del TCE, se medirán las siguientes variables: peso, alimento, agua y escala conductual.

		Pre – TCE				Post – TCE			
Ciclo	Grupo	Peso	Alimento	Agua	Escala	Peso	Alimento	Agua	Escala
13:00 Hrs.	Ctrl								
	TCE								
	STCE +RPC								
	STCE +RPG								
	CTCE +RPC								
	CTCE +RPG								
01:00 Hrs.	Ctrl								
	TCE								
	STCE +RPC								
	STCE +RPG								
	CTCE +RPC								
	CTCE +RPG								

7.3. Procedimiento quirúrgico.

Las ratas fueron anestesiadas con una mezcla de anestesia (Solución salina, Rompun, Calmivet, Ketamina) de forma intraperitoneal (0.8 ml/kg de peso), y seguidamente colocados en un equipo de cirugía para roedores (aparato estereotáxico). Se procedió a realizar una cisura en el cuero cabelludo de la rata por la mitad, para llegar a exponer el cráneo y limpiar esta área con solución salina y agua oxigenada. Se marca el punto de impacto de acuerdo al Atlas de Paxinos y Watson (A = 0.8, L = 1.4, H = - 4).

7.4. Privación de sueño.

Las ratas fueron privadas selectivamente de sueño MOR por el método de “florero invertido” o pedestal (Jouvet, 1960). Este método consiste en colocar a la rata en una caja de acrílico con una plataforma en el centro, con un diámetro de 6.2 cm, apoyada sobre una columna de acrílico y rodeada de agua con una profundidad de un centímetro. Si la rata entra a sueño MOR pierde el tono muscular y cae al agua ocasionando el despertar. También se realizaron experimentos del control de estrés de este método de privación, en los que la plataforma es de 16.5 cm de diámetro, en estas condiciones, cuando la rata entra a sueño MOR y se presenta la atonía muscular ya no cae al agua, por lo tanto teóricamente cursaría por todas las fases de vigilancia.

7.5. Inducción de TCE.

Las ratas fueron anestesiadas con hidrato de cloral, y 15 minutos después se sometieron a TCE. El procedimiento para someter a TCE consistió en dejar caer un peso de 95 g a una altura de 50 cm sobre el cráneo expuesto, colocando una punta de plástico de 2 mm en P = - 4.

7.6. Evaluación neuro – conductual.

Se utilizó una escala neurológica conductual de 21 puntos reportada por Hunter et al. (1999). El objetivo de esta escala fue medir el grado de daño neurológico provocado por el TCE por medio de una serie de pruebas en las que la rata realizó, asignándosele una puntuación dependiendo del grado de daño provocado. Esta prueba evaluó la colocación de las patas, reflejo al lado derecho, equilibrio en barra horizontal, inclinación sobre la plataforma, rotación, alcance visual de las patas delanteras, reflejo contralateral, motilidad, y evaluación de las condiciones generales. Aunque esta escala fue diseñada originalmente para evaluar el daño cerebral causado por la isquemia cerebral, se ha reportado que la isquemia cerebral comparte muchas similitudes respecto a los mecanismos fisiológicos dañinos y, también los déficits cognitivos presentados (Ver anexo).

7.7. Análisis estadísticos.

Los resultados se presentaron en puntuaciones promedio más la desviación estándar. Para la obtención de los índices de peso, alimento y agua, se realizaron las comparaciones estadísticas de los grupos – tanto de línea base como entre grupos – utilizando la prueba de ANOVA de una vía y para comparación entre grupos, estadísticas descriptivas de homogeneidad, con pruebas post – hoc de Tukey Duncan. Se consideró como significancia estadística una $p < 0.05$.

En el caso de la puntuación del daño neurológico, se utilizaron pruebas no paramétricas de contraste de U de Mann – Whitney considerando como significancia estadística una $p < 0.05$ (prueba de dos colas). Los cálculos estadísticos se realizaron con un software estadístico SPSS version 19 (SPSS Inc., Chicago, IL). Para la obtención del índice de mortalidad causada en las ratas por el traumatismo y, en caso de haber significancia, en cuál plataforma había ocurrido (plataforma chica vs. plataforma grande), se utilizó la prueba de *chi* cuadrada con una $p < 0.05$.

8. RESULTADOS.

8.1. Pérdida de peso.

No se observan cambios en los porcentajes de peso en ambos ciclos de las ratas (ciclo normal y ciclo invertido), indicando que tanto las condiciones de privación, rebote de sueño MOR y traumatismo o todas combinadas (privación de sueño + rebote + traumatismo recibido) no alteran de forma alguna el porcentaje promedio de peso corporal, permaneciendo en niveles estables.

8.2. Ingestión de alimento.

Los resultados obtenidos indican que la ingestión de alimento no se ve afectada por el traumatismo, la privación de sueño MOR y su posterior rebote de sueño. Los cambios no son significativos y estos valores tampoco se ven alterados por el ciclo (normal o invertido), indicando que la conducta de ingestión de alimento es independiente de las condiciones a las que son sometidos los grupos experimentales.

8.3. Ingestión de agua.

En el ciclo normal (13:00 hrs.), se encontraron diferencias significativas en la ingesta de agua ($F(9, 103) = 2.860, p < 0.005$) entre la condición sham – sin TCE (12.01 ± 4.4) y el grupo control de privación en plataforma chica (2.54 ± 2.18), indicando que la privación de sueño MOR altera la ingestión de agua disminuyendo su consumo. El consumo de agua no disminuye ni aumenta durante el posterior rebote de sueño MOR en esa misma condición (control privación plataforma chica). En los demás grupos no se observan alteraciones en la ingestión de agua (ver figura 10). En el ciclo invertido (01:00 hrs.) se encuentran diferencias significativas en la ingestión de agua, donde se observa disminución en la ingestión de agua en los grupos a los que se les sometió a traumatismo ($2.39 \pm 0.90; F(9, 103) = 2.860, p < 0.005$) tanto en condiciones de control plataforma grande (9.39 ± 3.57) y experimental plataforma chica (2.9 ± 1.4). En la figura 10 se observan que las diferencias significativas son entre los grupos sham contra los

grupos control de plataforma chica en ciclo normal y los grupos de TCE en ambas condiciones (plataforma chica y plataforma grande). La ingestión de agua se ve alterada de manera diferente en las condiciones de traumatismo y privación de sueño MOR (F (9, 103) = 2.860, p < 0.005), durante el ciclo normal, sólo se ve afectada en la privación de sueño, sin embargo, en el ciclo invertido, la ingestión de agua se alteró (F (9, 103) = 2.860, p < 0.005) en la condición de traumatismo en las plataformas chica y grande, observando un efecto dependiente del fotoperiodo.

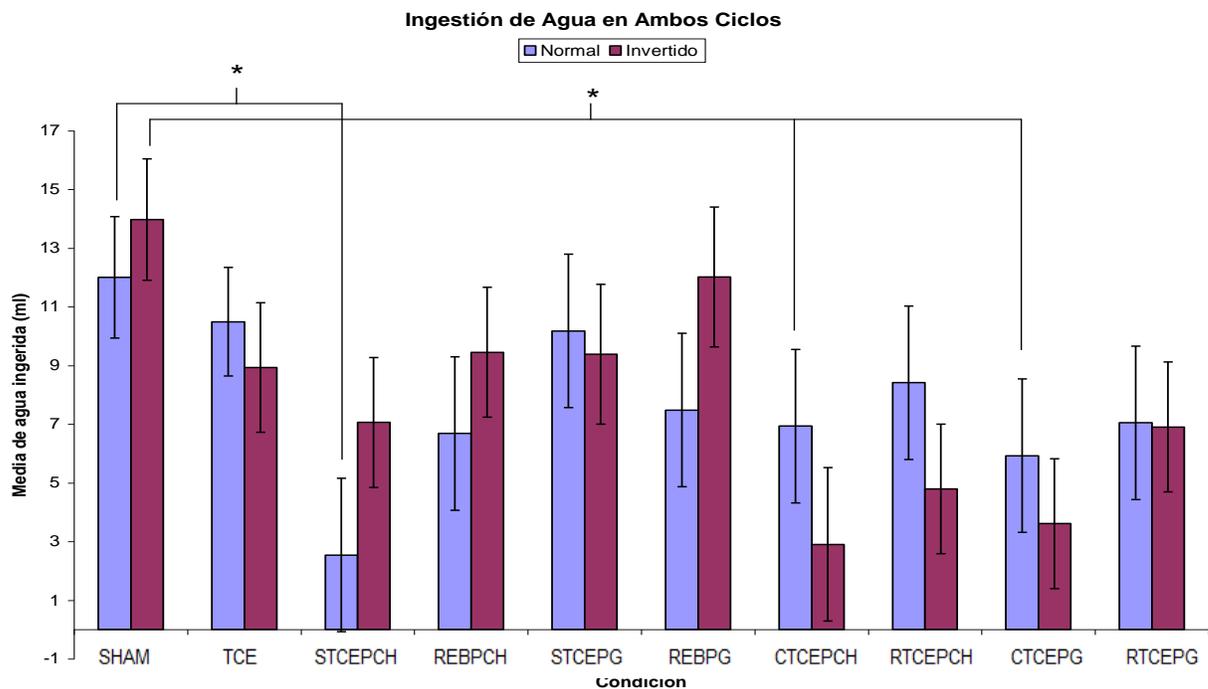


Figura 10: Las diferencias significativas observadas en esta gráfica global, nos muestran que los grupos sham de ambos ciclos mantienen diferencias significativas contra los grupos de traumatismo en ambas plataformas y con el grupo de privación en plataforma chica. Sham: Grupo comparativo. TCE: Grupo con traumatismo. STCEPCH: Grupo sin traumatismo privado de sueño MOR sometido a plataforma chica. REBPCH: Grupo anterior con rebote de sueño MOR en plataforma chica. STCEPG: Grupo sin traumatismo privado de sueño MOR sometido a plataforma grande. REBPG: Grupo anterior con rebote de sueño MOR en plataforma grande. CTCEPCH: Grupo con traumatismo privado de sueño MOR sometido a plataforma chica. RTCEPCH: Grupo anterior con TCE y rebote de sueño MOR en plataforma chica. CTCEPG: Grupo con traumatismo privado de sueño MOR sometido a plataforma grande. RTCEPG: Grupo con traumatismo privado de sueño MOR sometido a plataforma chica.

8.4. Escala conductual.

Ciclo normal: En la figura 11 observamos un deterioro en el rendimiento de la escala conductual entre la condición sham respecto al grupo TCE control (2.9795 ± 0.9155) que resultan significativas ($F(9, 98) = 3.128$ $p < 0.02$), indicando que el traumatismo sí ejerce un efecto negativo en el rendimiento motor de la rata al realizar tareas ejecutivas. Asimismo, se observa que el grupo de TCE muestra diferencias significativas ($F(9, 98) = 3.128$ $p < 0.02$) en el rendimiento conductual respecto a la ejecución mostrada en las pruebas motoras de los grupos sin TCE con privación de sueño en plataforma chica (2.1795 ± 0.96719) y su respectivo grupo de rebote de sueño (1.6795 ± 0.91719) y plataforma grande (1.8462 ± 0.98978) más su grupo de rebote correspondiente (2.1189 ± 0.98978). Los grupos de TCE en plataforma chica y plataforma grande, con su posterior rebote de sueño MOR mejoraron poco en el rendimiento conductual, aunque no alcanzan significancia estadística.

Ciclo invertido: En la figura 11, observamos diferencias entre el grupo de privación de sueño MOR en plataforma chica sin TCE comparados con el grupo sham (2.800 ± 0.93572) que alcanzan significancia estadística ($F(9, 98) = 3.128$ $p < 0.02$), e indican que la privación de sueño MOR causa un daño similar al provocado por un traumatismo, ya que en este último, no presenta diferencias significativas respecto al grupo sham.

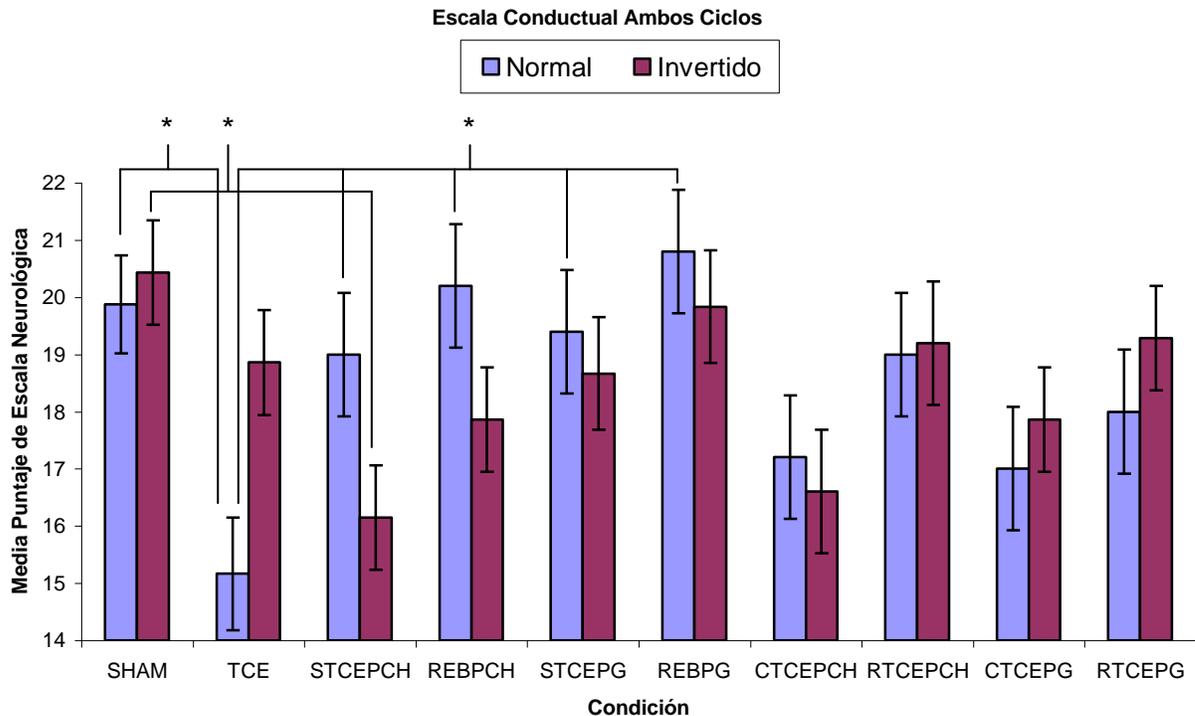


Figura 11: Diferencias presentadas entre ambos ciclos, mostrando que el deterioro conductual presentado por el traumatismo en el ciclo de las 13:00 hrs. o ciclo normal, es similar al que presentan los grupos sometidos a privación de sueño en el ciclo de las 01:00 hrs. o ciclo invertido ($F(9, 98) = 3.128 p < 0.02$). Sham: Grupo comparativo. TCE: Grupo con traumatismo. STCEPCH: Grupo sin traumatismo privado de sueño MOR sometido a plataforma chica. REBPCH: Grupo anterior con rebote de sueño MOR en plataforma chica. STCEPG: Grupo sin traumatismo privado de sueño MOR sometido a plataforma grande. REBPG: Grupo anterior con rebote de sueño MOR en plataforma grande. CTCEPCH: Grupo con traumatismo privado de sueño MOR sometido a plataforma chica. RTCEPCH: Grupo anterior con TCE y rebote de sueño MOR en plataforma chica. CTCEPG: Grupo con traumatismo privado de sueño MOR sometido a plataforma grande. RTCEPG: Grupo con traumatismo privado de sueño MOR sometido a plataforma chica.

8.5. Índice de mortalidad.

No se observó ninguna correlación entre el traumatismo provocado y la mortalidad de las ratas, tanto en ciclo normal como en ciclo invertido. Tampoco alcanzó significancia estadística la comparación entre grupos en plataformas, indicando que la mortalidad podría haber ocurrido en ambas circunstancias y ciclos en que ocurrió el traumatismo.

9. DISCUSIÓN.

El daño cerebral traumático causa deterioros conductuales significativos complejos en su naturaleza y etiología. Entre muchos problemas provocados por el daño cerebral traumático están el deterioro en la ejecución de pruebas neuroconductuales. El daño provocado mediante TCE en las ratas de este estudio, se observaron en la corteza motora, según las coordenadas del Atlas de Paxinos y Watson; en esta área, la conducta de marcha se deteriora en forma de un trastabilleo, y si el daño es lo suficientemente grande, la rata era incapaz de responder a las tareas que se le pedían que ejecutaran, como se analizarán más adelante. La corteza motora es fundamental en los procesos de planificación, control y ejecución de las funciones motoras voluntarias, y si esta área es dañada por traumatismo o isquemia, la coordinación fina o gruesa, se verá deteriorada.

En este experimento, a las ratas sometidas a TCE observamos un deterioro en la ejecución de la prueba neuroconductual, como era de esperarse. La rata dañada por ejemplo, no flexionaba las patas, cuando lo normal es que al tomar la pata de la rata, ésta se flexione de nuevo; los reflejos mostrados en los que una rata se le voltea hacia arriba, y ésta no se movía, también son indicativo de daño; la rata anormal era incapaz por sí sola de iniciar movimientos voluntarios o de colocar sus patas traseras o delanteras en una forma correcta, de manera que mantengan un alcance visual y, en las ratas dañadas, esto no sucedía. Al andar, las ratas dañadas, mantenían una conducta errante, donde caminan en círculos o, de plano, no pueden caminar. Una cosa que llamó la atención, es en la subprueba de reflejo contralateral, donde a la rata se le toca de un lado, y ésta tiene que voltear la cabeza para localizar el punto en que se le tocó; en las ratas dañadas, giraban la cabeza del lado contrario, indicando el daño. Se ha mencionado casos de personas en estado comatoso, en las que giran los ojos hacia el lado de la lesión, de la misma forma que las ratas dañadas. Este conjunto de deterioros, sólo alcanzaron a ser estadísticamente significativos cuando el TCE se indujo a las 13:00 hrs., y no a las 01:00 hrs., lo cual coincide con observaciones previas de nuestro grupo (Martínez-Vargas et al., 2006) que señalan que el efecto del TCE

depende de la hora en que este se produzca y que si ocurre en las horas de oscuridad las ratas presentan un menor deterioro.

Se ha demostrado ampliamente en cronobiología, que cada variable biológica presenta un ritmo circadiano, por ejemplo, en estudios hechos en ratas a las que se les han inducido focos isquémicos por medio de una oclusión a los vasos sanguíneos, se ha demostrado que es durante el ciclo de oscuridad – cuando las ratas presentan inicio de su actividad – en el que el foco isquémico es de mayor tamaño, esto es, el daño producido es mayor (Vinall, 2000). En el caso de los humanos, se ha observado que los ataques cerebrales suceden justamente entre las 06:00 hrs., y las 12:00 hrs., siendo de peor pronóstico las que ocurren los fines de semana (Reeves, 2009). En el laboratorio, se ha observado que al inducir un TCE a un grupo de ratas, muestran un cambio significativo en la tasa de supervivencia a 2 hrs., a 24 hrs., y a 8 días después de un TCE. La hora del día en que un TCE es aplicado parece afectar la mortalidad en ese rango de tiempo con un 12.5, 18.7 y 37.5 % de mortalidad respectivamente, cuando el TCE se aplica a las 13:00 hrs., mientras que el índice de mortalidad se reduce a cero cuando el TCE se aplica a las 01:00 hrs.

En estos resultados, se tienen una influencia circadiana; en la rata, el ciclo de actividad es a las 01:00 hrs., que es cuando la actividad de las ratas es alto, por lo tanto, el metabolismo cerebral de las ratas es alto y la secreción de hormonas están activados.

En el caso de las ratas sometidas a TCE a las 13:00 hrs., y posteriormente a privación de sueño MOR, se observa un menor deterioro en la ejecución de la prueba neuroconductual que no es estadísticamente significativo del grupo con TCE; sin embargo, en el grupo de ratas con TCE y privación de sueño MOR más un rebote de sueño MOR por 2 horas, observamos que la ejecución en la prueba neuroconductual es significativamente mejor que en las ratas con solamente TCE e igual a las del grupo control. Este efecto también lo observamos en los grupos de control de privación de sueño MOR colocadas en plataforma grande. Probablemente, el rebote de sueño MOR juega un papel importante, ya que el

rebote de sueño, induce modificaciones en la actividad de los neurotransmisores y receptores. Todos sus valores regresan a sus niveles normales después de sufrir una privación de sueño. Durante el rebote de sueño, y específicamente de sueño MOR, además de tener un parecido con la actividad de la vigilia, la síntesis de metabolitos incrementan al doble de lo que sucede en un periodo de sueño normal, éstos a su vez, influyen en el abastecimiento de energía celular, restaurando a los tejidos deteriorados durante la privación de sueño y el TCE – que comparten similitudes en cuanto a alteraciones y deterioro en secreción de neurotransmisores y metabolitos –, aumentando la síntesis de moléculas que modulan al cerebro, manteniendo la complejidad cognitiva y reorganizando a los grupos neuronales. Esto quiere decir que algunas de las citocinas y neurotransmisores que a causa del TCE debieron haber tomado una ruta excitotóxica y dañar al cerebro, a causa de la privación de sueño, retomaron una ruta celular distinta y al parecer, retomaron las rutas neuronales, así como no desgastaron las reservas energéticas celulares, siempre y cuando obedezcan a un ciclo circadiano.

El TCE no ejerció efecto sobre el peso corporal (aumento o disminución); tampoco la ingestión de alimento se ve afectada por los efectos del traumatismo en ambos ciclos y en condiciones de privación y/o traumatismo.

Hanlon et al. (2005) reportó resultados similares en ratas Sprague-Dawley mantenidas en privación de sueño MOR utilizando la técnica de plataformas múltiples, excepto en el grupo de ratas que sirvieron como control en plataforma grande, en donde sí existe una disminución de peso significativa, resultado del cual hay una discrepancia con nuestros resultados observados al no encontrar disminución de peso. En los métodos de privación de sueño en plataformas múltiples, las ratas se ven imposibilitadas de dormir debido a que constantemente, son estimuladas por la actividad de otras ratas, por lo que los valores de estrés, son mayores en comparación con aquellas ratas que están siendo mantenidas en condiciones y ambientes aislados (de una plataforma); y en comparación con el tiempo de privación, son periodos de privación más largos y, por tanto, los efectos

nocivos que ejerce la privación de sueño, son mayores y mejor visibles; además, las ratas sujetas a periodos de privación de sueño, pierden la motivación para alimentarse. También Koban y Stewart (2006), encontraron una disminución de peso y un incremento en la ingesta de alimento en ratas privadas de sueño MOR, observando resultados significativos en la disminución de peso el 3^{er} día de la privación, mientras que en la ingesta las diferencias alcanzan significancia hasta el 9^o. Como ya se había mencionado anteriormente, durante la privación de sueño, se incrementan las conductas como roer y morder objetos aunque no tiene la finalidad de ingesta de alimentación, sino que es una estereotipia producto del estrés de ser privadas de sueño, por eso aumenta el consumo de alimento, pero bajan de peso porque no se alimentan. En caso de que ingiriesen alimento, tienen mayor preferencia por alimentos ricos en carbohidratos, alimentos del que no se dispone en el laboratorio, además de que el estudio no tuvo como finalidad, la preferencia de alimentos en ratas privadas de sueño. Estos datos obtenidos por ellos coinciden con los estudios clásicos de Rechtschaffen et al. (1983), en donde se reporta que la privación de sueño MOR disminuye el peso a pesar de incrementar la ingesta de alimento (Kushida et al., 1989), sin embargo esto se observa con periodos más largos de privación, resultados de los cuales, se observan discrepancias con nuestras observaciones, ya que los periodos de privación de sueño son más cortos.

El incremento en la ingesta de alimento mostrados durante la privación de sueño MOR, puede tener la finalidad de reducir los niveles de estrés causado por la restricción de movimiento durante el procedimiento, como lo señalaron Martins et al. (2008), porque no se correlacionan los datos sobre el peso y el alimento ingerido. También la pérdida de peso podría deberse al uso acelerado de nutrientes y la absorción anormal de grasas que hace que pierdan peso las ratas alterando su balance energético (Hanlon et al., 2005), pero en el caso de nuestras observaciones, esto no es así, ya que los periodos de privación de sueño en este estudio, fueron menores a 48 horas, mientras que la mayor parte de los estudios se realizaron con periodos mayores de 48 horas y no presentaron rebote de sueño.

La ingesta de agua se ve afectada por el TCE, afectando a los grupos con traumatismo en el ciclo de actividad de las ratas (01:00 hrs.). En este caso, las ratas al recibir traumatismo, se ve afectada su capacidad de ingerir agua ya sea en condiciones de privación de sueño con el traumatismo o solamente traumatizadas con el control de privación. Esto indica que las ratas, durante el traumatismo no recuperan el líquido perdido durante el mismo, ya que según la teoría, las ratas con privación de sueño tienden a reponer el líquido, sin embargo, aquí no observamos dicho efecto, quizás por el efecto del traumatismo en sí, ya que los efectos causados por el mismo impiden que las ratas pongan en acción mecanismos para ingerir líquidos. Estos datos obtenidos por nosotros en el laboratorio, contrastan con los reportados por Aalto y Kianmaa (1984), quienes encuentran que la privación de sueño MOR tiende a incrementar la ingesta de agua y anula el ritmo circadiano de ésta.

En relación al daño neurológico, medido a través de la escala propuesta por Hunter (2000), se observa que, en las ratas sometidas a privación de sueño MOR a las 13:00 hrs. y durante 24 hrs., hay un deterioro en la ejecución; en particular en la prueba de barra horizontal, misma que desaparece cuando se les permite dormir ad libitum. Este deterioro en la ejecución en la escala neuroconductual no se observa en las ratas privadas de sueño MOR a la 01:00 hrs. y por 24 hrs.; probablemente debido a la hora en que se realiza la prueba y a que estas ratas inician el periodo de privación cuando están en vigilia espontánea y por tanto el tiempo de vigilia forzada cuando las ratas son evaluadas es menor que en el caso de las ratas cuya privación inicia a las 13:00 hrs. Diversos reportes en la literatura señalan que la privación de sueño afecta el rendimiento y la coordinación en pruebas motoras (Pilcher y Huffcutt, 1996). Van Dongen y Dinges (2003) mostraron que el efecto de la privación de sueño en pruebas neuroconductuales depende tanto de la hora del día, como del tiempo total de privación, es decir se ajusta al modelo de dos procesos de la regulación del sueño (Borbély, 1982).

Como señalé anteriormente, aunque no hay muchos datos en la literatura en relación al posible papel neuroprotector del sueño, o de la vigilia forzada, la

privación de sueño total o de sueño MOR por periodos prolongados es incompatible con la vida (Rechtschaffen et al., 1983; Everson et al., 1989; Kushida, 1989); sin embargo la privación por periodos relativamente cortos puede tener efectos protectores. Por ejemplo se ha señalado que la privación de sueño por 24 hrs., reduce el índice de muerte neuronal inducidas por el TNF – α o por la glicoproteína-120 del HIV en la corteza cerebral de ratas (Montes et al., 2006); o bien que la privación por 12 hrs., incrementa la neurogénesis hipocampal (Zucconi et al., 2006). También se ha descrito que la privación de sueño, en rata, incrementa la expresión de algunos factores de crecimiento y de proteínas de choque térmico (Cirelli, 2002); incluso en humanos, incrementa la concentración de oleoiletanolamida en LCR y de la cual se ha descrito que posee propiedades neuroprotectoras (Koethe et al., 2008).

En modelos de paro cardíaco en ratas se ha demostrado que la privación de sueño MOR, previa a inducción del paro, disminuye la expresión de citocinas proinflamatorias, incrementa la de citocinas antiinflamatorias y disminuye el daño neuronal en él (Weil et al., 2009), mientras que la privación de sueño total, de manera previa a la inducción de isquemia por oclusión de la arteria cerebral media reduce el daño, tanto en pruebas conductuales como histológicas (Moldovan et al., 2010). Estos datos coinciden con nuestras observaciones en relación a la mejor recuperación de las ratas sometidas a TCE y posteriormente a privación de sueño MOR. Vale la pena destacar que nuestros resultados indican que la privación de sueño es efectiva aún después del evento traumático.

En cuanto a los resultados que se obtuvieron en este estudio, se puede ver que la recuperación de las funciones neurológicas, mejoran con el rebote de sueño en especial, si éste se presenta en el ciclo de las 13:00 hrs.

Nos faltaría analizar cuáles son los mecanismos neuroprotectores que se asocian a la privación de sueño.

10. CONCLUSIONES.

La privación de sueño por 24 horas deterioró la ejecución de las ratas en la prueba neuroconductual cuando esta privación se inicio a las 13:00 hrs. Este deterioro desapareció con el rebote de sueño.

El daño causado por el TCE fue dependiente de la hora en que se indujo; es decir el TCE provocó un menor deterioro cuando se indujo a la 01:00 hrs.

El daño causado por el TCE fue reducido con la privación de sueño MOR y el posterior rebote. No podemos descartar la participación del estrés causado por el método de privación de sueño en este efecto.

11. BIBLIOGRAFÍA.

Aalto, J.; Kiianmaa, K. (1984) *Circadian rhythms of water and alcohol intake: effect of REM-sleep deprivation and lesion of the suprachiasmatic nucleus*. Alcohol. v.1 (5) p.403-407.

Adams, J.; Scott, G.; Parker, L. (1980) *The contusion index: a quantitative approach to cerebral contusion in head injury*. Neuropatol. Appl. Neurobiol. v.6 p. 319.

Andersen, M.; Martins, P.; D'Almeida, V.; Bignotto, M.; Tufik, S. (2005) *Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats*. J. Sleep Res. v. 14 p. 83 – 90.

Andersen M.; Antunes, I.; Silva, A.; Alvarenga, T.; Baracat, E.; Tufik, S. (2008) *Effects of sleep loss on sleep architecture in Wistar rats: Gender-specific rebound sleep*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. v. 32. p. 975 – 983.

Annegers, F.; Coan, P. (2000) *The risk of epilepsy after traumatic brain injury*. Seizure v.9 p. 453.

Arellano, C. (25 de octubre de 2010) *Trauma por golpes o accidentes, principal causa de muerte en niños de uno a 4 años*. La Jornada. pp. 47.

Arteaga, M.; Jiménez, A.; Vázquez, G.; Velázquez, J. *Regulación neurohumoral del sueño*. citado en: Valencia, M.; Salín, R.; Pérez, J. *Trastornos del dormir* (2000). México. Edit. McGraw Hill Interamericana.

Barriga, C.; Rodríguez, A.; Esteban, S.; Rial, R. (2005) *Interrelaciones entre el sueño y el estado immune*. Rev. Neurol. v. 40 n. 9 p. 548 – 556.

Basheer, R.; Brown, R.; Ramesh, V.; Begum, S.; McCarley, R. (2005) *Sleep Deprivation-Induced Protein Changes in Basal Forebrain: Implications for Synaptic Plasticity*. Journal of Neuroscience Research v. 82 p. 650 – 668.

Basheer, R.; Strecker, R.; Thakkar, M.; McCarley, R. (2004) *Adenosine and sleep – wake regulation*. Progress in Neurobiology v. 73 p. 379 – 396.

Beersma, D.; Dijk, D.; Blok, C.; Everhardus, I. (1990) *MOR sleep deprivation during 5 hours leads to an immediate MOR sleep rebound and to suppression of non – MOR sleep intensity*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology v. 76 p. 114 – 122.

Benington, J.; Woudenberg, C.; Craig-Heller, H. (1994) *MOR – sleep propensity accumulates during 2 – h MOR-sleep deprivation in the rest period in rats*. Neuroscience Letters v. 180 p. 76 – 80.

- Berger, R.; Phillips, N. (1995) *Energy conservation and sleep*. Behavioural Brain Research v. 69 p. 65 – 73.
- Blanco, C.; Salín, R. (2001) *Extracellular serotonin levels in the medullary reticular formation during normal sleep and after MOR deprivation*. Brain Research v. 923 p. 128 – 136.
- Borbély, A. A. (1982) *A two – process model of sleep regulation*. Human Neurobiol. v. 1 p. 195 – 204.
- Bruns, J.; Hauser, A. (2003) *The epidemiology of traumatic brain injury: a review*. Epilepsia. v. 44 suppl. 10 p. 2 – 10.
- Cai, Z. (1995) *An integrative analysis to sleep function*. Behavioural Brain Research. v. 69 p. 187 – 194.
- Chee, M.W.; Choo, W.C. (2004) *Functional imaging of working memory after 24 hr of total sleep deprivation*. J. Neurosci. v. 24 (19) p. 4560 – 4567.
- Chen, C.; Bazon, N. (2005) *Lipid signaling: sleep, synaptic plasticity, and neuroprotection*. Prostaglandins and other lipid mediators v.77 p. 65 – 76.
- Cirelli, C. (2002) *How sleep deprivation affects gene expression in the brain: a review of recent findings*. J. Appl. Physiol. v. 92 (1) p. 394 – 400.
- Coenen, A.; Van Luijtelaar, E. (1985) *Stress induced by three procedures of deprivation of paradoxical sleep*. Physiology and Behavior v. 35 p. 501 – 504.
- Coenen, A. (2001) *The controversial platform technique for MOR sleep deprivation in rats*. Sleep – Wake v. 12 p. 210 – 211.
- Coll-Andreu, M.; Ayora, L.; Trullas, R.; Morgado, I. (1989) *Behavioral evaluation of the stress induced by the platform method for short – term paradoxical sleep deprivation in rats*. Brain Research Bulletin v. 22 p. 825 – 828.
- Datta, S.; MacLean, R. (2007) *Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep – wake behavior: Reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. n. 31 p. 775 – 824.
- De Gennaro, L.; Marzano, C.; Morani, F.; Curcio, G.; Ferrara, M.; Cipolli, C. (2010) *Recovery sleep after sleep deprivation almost completely abolishes dream recall*. Behavioural Brain Research v. 206 p. 293 – 298.
- Dennis – Cheng, Y.; Al – Khoury, L.; Zivin, J. (2004) *Neuroprotection for ischemic stroke: two decades of success and failure*. NeuroRx v. 1 p. 36 – 45.

Dewar, D.; Graham, I. (1996) *Depletion of choline acetyltransferase activity but preservation of M1 and M2 muscarinic receptor binding sites in temporal cortex following head injury: a preliminary human post – mortem study*. J. Neurotrauma. n. 13 p. 181 – 187.

Dikman, S.; Machamer, J.; Tempkin, N. (1990) *Neuropsychological recovery in patients with moderate to severe head injury: 2 – year follow – up*. J. Clin. Exp. Neuropsychol. v. 12 p. 507.

Drucker, R. (1995) *The function of sleep is to regular cerebral excitability in order to satisfy the requirements imposed by waking*. Behavioural Brain Research v. 69 p. 117 – 124.

Endo, T.; Schwierin, B.; Borbély, A.; Tobler, I. (1997) *Selective and total deprivation: effect on the sleep EEG in the rat*. Psychiatry Research v. 66 p. 97 – 110.

Everson, C.A.; Bergmann, B.B.; Rechtschaffen, A. (1989) *Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation*. Sleep v. 12 (1) p. 13 – 21.

Felder, C.; Nielsen, A.; Briley, E.; Palkovits, M.; Priller, J.; Axelrod, J.; Nguyen, D.; Richardson, J.; Riggan, R.; Koppel, G.; Paul, S.; Becker, G. (1996) *Isolation and measurement of the endogenous cannabinoid receptor agonist, anandamide, in brain and peripheral tissues of human and rat*. FEBS Letters. vol. 393 (2 – 3), p. 231 – 235.

Fleming, M.; Strong, J.; Ashton, R. (1996) *Self – awareness of deficits in adults with traumatic brain injury: how best to measure*. Brain Injury. v. 10 p.1.

Franken, P. (2002) *Long – term vs. short – term processes regulating MOR sleep*. J. Sleep Res. v. 11 p. 17 – 28.

García, B.; Caso, J.; Leza, J. (2008) *Stress as a neuroinflammatory condition in brain. Damaging and protective mechanisms*. Neuroscience and Neurobehavioral Reviews v. 32 p. 1136 – 1151.

García, F.; Drucker, R. La neuroquímica del sueño. En: Escobar Briones, Carolina. Motivación y conducta: sus bases biológicas. Cap. 8. p. 139 – 152. 2002 Edit. Manual Moderno.

Gennarelli, T.; Graham, D. Neuropathology en Silver, J.; McAllister, T.; Yudofsky, S.; (2005) Textbook of TBI. Edit. American Psychiatric Publishing. VA. US 1a edic.

Giundalini, C.; Andersen, M.; Alvarenga, T.; Lee, K.; Tufik, S. (2000) *To what extent is sleep rebound effective in reversing the effects of paradoxical sleep deprivation on gene expression in the brain*. Behavioural Brain Research v. 201 p. 53 – 58.

- Gottesmann, C. (1999) *Neurophysiological support of consciousness during waking and sleep*. Progress in Neurobiology v. 59 p. 469 – 508.
- Graham, D.; Gennarelli, T.; McIntosh, T. (2002) Trauma. En: Greenfield's Neuropathology vol. 1. 7ª. edición. Editado por Graham & Lantos. Londres. Edit. Arnold.
- Grahnstedt, S.; Ursin, R. (1985) *Platform sleep deprivation affects deep slow wave in addition to MOR sleep*. Behavioural Brain Research n. 18 p. 233 – 239.
- Granacher, R. (2003) Traumatic Brain Injury: Methods for Clinical and Forensic Neuropsychiatry Assessment. FL. US. CRC Press. 1a edic.
- Greenwald, D.; Burnett, M.; Miller, A. (2003) *Brain injury: epidemiology and pathophysiology*. Arch. of Phys. Med. Rehab. v. 84 p. 3 supl. 1 (S3-S7).
- Hanlon, E.; Andrzejewski, M.; Harder, B.; Kelley, A.; Benca, R. (2005) *The effect of MOR sleep deprivation on motivation for food reward*. Behavioural Brain Research v. 163 p. 58 – 69.
- Hendricks, J.; Finn, S.; Ponckeri, K.; Chavkin, J.; William, J.; Seghal, A.; Pack, A. (2000) *Rest Drosophila is a sleep – like state*. Neuron v. 25 p. 129 – 138.
- Hunter, A.J.; Hatcher, J.; Virley, D.; Nelson, P.; Irving, E.; Handingham, S. J.; Parsons, A. (2000) *Functional assessment in mice and rats after local stroke*. Neuropharmacology. v. 39 (5) p. 806 – 816.
- Inoué, S.; Honda, K.; Komoda, Y. (1995) *Sleep as neuronal detoxification and restitution*. Behavioural Brain Research v. 69 p. 91 – 96.
- Jennett, B. (1996) *Epidemiology of head unjury*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry v. 60 p. 362-369.
- Junqué, C. (1995) Neuropsicología Madrid. Edit. Síntesis 500 p.
- Katayama, Y.; Becker, P.; Tamura, T. (1990) *Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury*. J. Neurosurg. v. 73 p. 889 – 900.
- Kitka, T.; Katai, Z.; Papa, D.; Molnar, E.; Adori, C.; Bagdvy, G. (2009) *Small platform sleep deprivation selectively increases the average duration of sleep MOR episodes during sleep rebound*. Behavioural Brain Research v. 209 p. 482 – 487.
- Koban, M.; Stewart, C. (2006) *Effects of age on recovery of body weight following MOR sleep deprivation of rats*. Physiology and Behavior v. 87 p. 1 – 6.
- Koethe, D.; Schreiber, D.; Giuffrida, A.; Mauss, C.; Faulhaber, J.; Heydenreich, B.; Hellmich, M.; Graf, R.; Klosterkötter, J.; Piomelli, D.; Leweke, F.M. (2009) *Sleep*

deprivation increases oleoylethanolamide in human cerebrospinal fluid. J. Neural Transm. v. 116 n. (3) p. 301 – 305.

Kontos, A.; Povlishock, T. (1986) *Oxygen radicals in brain injury.* Cent. Nerv. Sys. Trauma v. 3 p. 257 – 263.

Krueger, J.; Obál, F.; Kapás, L.; Fang, J. (1995) *Brain organization and sleep function.* Behavioural Brain Research v. 69 p. 177 – 185.

Krieger, M.; Roth, T.; Dement, W. (2000) Principles and practice of sleep medicine. Pennsylvania. W.B. Saunders. pp. 1336.

Kushida, C.A.; Bergmann, B.M.; Rechtschaffen, A. (1989) *Sleep deprivation in the rat: IV. Paradoxical sleep deprivation.* Sleep. v. 12 (1) p. 22 – 30.

Lancel, M.; Kerkhof, G. (1989) *Effects on repeated sleep deprivation in the dark – or light – period on sleep in rats.* Physiol. and Behav. v. 45 p. 287 – 297.

Lange – Cosack, H.; Wider, B.; Schlesner, H. (1979) *Prognosis of brain injuries in young children (1 until 5 years of age).* Neuropaediatrics v. 10 p. 105.

Lee, S.; Kim, S.; Kim, J. (2000) *Protective effect of topiramate against hippocampal neuronal damage after global ischemia in the gerbils.* Neuroscience Letters. v. 281 (1 –3) p. 183 – 186.

Leker, R.; Shohami, E. (2002) *Cerebral ischemia and trauma – different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities.* Brain Research Reviews v. 39 p. 55 – 73.

León, J. (2006) Daño cerebral: guía para familiares y terapeutas. Delta Publicaciones Madrid, España. 2ª. edición.

Levin, S.; Grossmann, G.; Sarwar, M. (1981) *Linguistic recovery after head injury.* Brain Lang. v. 12 p. 360.

Levis, S.; Mattis, S.; Ruff, M (1987) *Neurobehavioural outcome following a minor head injury: a three – center study.* J. Neurosurg. v. 66 p. 234.

Lyeth, G.; Jiang, Y.; Delahunty, M. (1994) *Muscarinic cholinergic receptor binding in rat brain following traumatic brain injury.* Brain Res. v. 640 p. 240 – 245.

Maquet, P. (1995) *Sleep function(s) and cerebral metabolism.* Behavioural Brain Research v. 69 p. 75 – 83.

Martínez – Vargas, M.; Soto-Núñez, M.; Cisneros-Martinez, M.; Huerta-Saquero, A.; Morales-Gomez, J.; Molina-Guarneros, J.; Navarro, L. (2006) *Recovery after a traumatic brain injury depends on diurnal variations. Effects of cystatin C.* Neuroscience Letters n. 400 p. 21 – 24.

- Martins, P.; Nobrega, J.; Tufik, S.; D'Almeida, V. (2008) *Sleep deprivation-induced gnawing — relationship to changes in feeding behavior in rats*. *Physiology & Behavior* v. 93 p. 229 – 234.
- McIntosh, K.; Hayes, L.; DeWitt, S (1987) *Endogenous opioids may mediate secondary damage after experimental brain injury*. *Am. J. Physiol.* v. 253. p. E565 – E574.
- McIntosh, K.; Yu, T.; Gennarelli, A. (1994) *Alterations in regional brain catecholamine concentrations after experimental brain injury in the rat brain*. *J. Neurochem.* n. 63 p. 1426 – 1433.
- Mechoulam, R.; Shohami, E. (2007) *Endocannabinoids and Traumatic Brain Injury*. *Mol. Neurobiol.* V. 36 p. 68 – 74.
- Moldovan, M.; Oana, C.; Balseanu, A.; Oprescu, N.; Zagrean, L.; Popa, A. (2010) *Sleep deprivation attenuates experimental stroke in rats*. *Experimental Neurology*, n. 222. p. 135 – 143.
- Montes, C.; Rueda, P.; Urteaga, E.; Aguilar, R.; Próspero, O. (2006) *De la restauración neuronal a la reorganización de los circuitos neuronales: una aproximación a las funciones del sueño*. *Rev. Neurol.* v. 43 n. 7 p. 409 – 415.
- Moruzzi, G.; Magoun, H.W. (1949) *Brain stem reticular formation and activation of the EEG*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* v. 1 p. 455 – 473.
- Murillo, E. (2008) *Papel modulador de los endocannabinoides en el sueño*. *Rev. Neurol.* v. 46 n. 3 p. 160 – 166.
- Muzur, A. (2005) *Toward an integrative theory of sleep and dreaming*. *Journal of Theoretical Biology* v. 233 p. 103 – 118.
- Navarro, L.; Martínez – Vargas, M.; Murillo – Rodríguez, E.; Landa, A.; Méndez – Díaz, M.; Próspero – García, O. (2003) *Potential role of cannabinoid receptor CB₁ in rapid sleep movement sleep rebound*. *Neuroscience* v. 120 p. 855 – 859.
- Parcell, D.; Ponsford, J.; Redman, J.; Rajaratnam, S. (2008) *Poor sleep quality and changes in objectively recorded sleep after TBI. A preliminary study*. *Arch. Physiol. Med. Rehab.* v. 89 p. 843 – 850.
- Perlis, L.; Artiola, L.; Giles, E. (1997) *Sleep complaints in chronic post-concussion syndrome*. *Percept. Mot. Skills* v. 84 p. 595.
- Pelegrín, C.; Muños, J., Quemada, I. (1997) Neuropsiquiatría del daño cerebral traumático. Edit. Prous Science. Barcelona, España.
- Pilcher, JJ.; Huffcutt, AI. (1996) *Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis*. *Sleep.* v.19 (4) p.318 – 326.

- Prasad, R.; Tzigard, M.; Smith, D. (1992) *Decreased alpha adrenergic receptors after experimental brain injury*. J. Neurotrauma v. 9 p. 269 – 279.
- Próspero, O.; Jiménez, A.; Navarro, L.; Murillo, E.; Sánchez, M.; Méndez, M.; Díaz, O.; Drucker, R.; Palomero, M.; Martínez, D.; Neuroquímica del sueño. En: Valencia, M.; Salín, R.; Pérez, J. Trastornos del dormir (2000). México. Edit. McGraw Hill Interamericana.
- Rattenborg, N.; Amlaner, C.; Lima, S. (2000) *Behavioral neurophysiological and evolutionary perspectives on unihemispheric sleep*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews v. 24 p. 817 – 842.
- Rattenborg, N.; Martínez, D.; Lesku, J. (2009) *Avian sleep homeostasis: Convergent evolutions of complex brain cognition and sleep functions in mammals and birds*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews v. 33 p. 253 – 270.
- Rechtschaffen, A.; Gilliland, M.A.; Bergmann, B.M.; Winter, J.B. (1983) *Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats*. Science v. 221 p. 182 – 184.
- Reeves, M.; Smith, E.; Fonarow, G.; Hernandez, A.; Pan, W.; Schwamm, L. (2009) *Offhour admission and in-hospital stroke case fatality in the get with the guidelines stroke program*. Stroke v. 40 p. 569 – 576.
- Risser, H. (1990) *Vigilance and distractibility on a continuous performance task by severely head-injured adults*. J. Clin. Exp. Neuropsychol. v. 12 p. 35.
- Rosenzweig, H.; Lessov, N.; Henshall, D.; Minami, M.; Simon, R.; Stenzel-Poore, M. (2004). *Endotoxin preconditioning prevents cellular inflammatory response during ischemic neuroprotection in mice*. Stroke v. 35 p. 2576 – 2581.
- Santiago, T.; Guerra, E.; Neubauer, A.; Edelman, N. (1984) *Correlation between ventilation and brain blood flow during sleep*. J. Clin. Invest. v. 73 p. 497 – 506.
- Saper, C.; Scammell, T.; Lu, J. (2005) *Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms*. Nature v. 437 p. 1257 – 1263.
- Shapira, Y.; Yadid, E.; Coteu, S. (1989) *Accumulation of calcium in the brain following head trauma*. Neurol. Res. v. 11 p. 169 – 172.
- Scharf, M.; Naidoo, N.; Zimmermann, J.; Pack, A. (2008) *The energy hypothesis of sleep revisited*. Progress in Neurobiology v. 86 p. 264 – 280.
- Shea, J.; Mochizuki, T.; Sagvaag, V.; Aspevik, T.; Bjorkum, A.; Datta, S. (2008) *Rapid eye movement (MOR) sleep homeostatic regulatory processes in the rat: Changes in the sleep-wake stages and electroencephalographic power spectra*. Brain Research v. 1213 p. 48 – 56.

Shohami, E.; Novikov, M.; Bass, R. (1994) *Closed – head injury triggers early production of TNF – α and IL – 6 by brain tissue*. J. Cereb. Blood Flow Metab. v. 14 p. 165 – 619.

Shohami, E.; Shapira, Y.; Sidi, A. (1987) *Head injury induces increased prostaglandine synthesis in rat brain*. J. Cereb. Blood Flow Metab. n. 7 p. 58 – 63.

Siegel, J. (2005) *Clues to the function of mammalian sleep*. Nature v. 437 p. 1264 – 1271.

Siegel, J. (2008) *Do all animals sleep?* Trends in Neuroscience v. 31 n. 4. p. 208 – 213.

Silber, M.; Ancoli-Israel, S.; Bonnet, M.; Chokroverty, S.; Grigg-Damberger, M.; Hirshkowitz, M.; Kapen, S.; Keenan, S.; Kryger, M.; Penzel, T.; Pressman, M.; Iber, C. (2007) *The Visual Scoring of Sleep in Adults*. Journal of Clinical Sleep Medicine. v. 3(2) p. 121 – 131.

Singh, R.; Kiloung, J.; Sing, S.; Sharma, D. (2008) *Effects of paradoxical sleep deprivation on oxidative stress parameters in brain regions of adults and olds rats*. Biogerontology v. 9 p. 153 – 162.

Solaman, S. (1998) *Posttraumatic migraine*. Headache. v. 38 p. 772.

Spiegel, K.; Tasali, E.; Leproult, R.; Von Cauter, E. (2009) *Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk*. Nature Reviews Endocrinology v. 5 p. 253 – 261.

Stein, D.G.; Wright, D.W. (2010) *Progesterone in the clinical treatment of acute traumatic brain injury*. Expert Opin. Investig. Drugs. v. 19(7) p. 847-857.

Steinfels, F.; George – Yang, A.; Gerald – Khazam, M. (1980) *Diurnal variation in REM and NREM EEG ppower psectra in the rat*. Brain Res. v. 181. p. 425 – 432.

Stuss, T.; Gow, A. (1993) *"Frontal dysfunction" after traumatic brain injury*. Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol. v. 5 p. 272.

Takeuchi, E.; Negamura, E.; Iwahara, S. (1970) *Relations of EEG patterns with arousal level of the rat*. The annual of animal psychol. v. 20 p. 19 – 26.

Taylor, A.; Jun, Y. (1998) *Disorders of mood after traumatic brain injury*. Semin. Clin. Neuropsychiatry v. 3 p. 224.

Timo, C.; Negrão, N.; Schmidek, W.; Hoshino, K.; Lobato, C.; Leme, T. (1970) *Phases and state of sleep in the rat*. Physiology and Behavior v. 5 p. 1057 – 1062.

Tobler, I.; Borbély, A. (1990) *The effect of 3 – h and 6 – h sleep deprivation on sleep and EEG spectra of the rat*. Behav. Brain Res. v. 36 73 – 78.

- Tsai, L-L.; Bergmann, P.; Perry, B.; Retschaffen, A. (1993) *Effects of chronic total sleep deprivation on central noradrenergical receptors in rat brain*. Brain Research v. 602 p. 221 – 227.
- Van Cauter, E.; Knutson, K.L. (2008) *Sleep and the epidemic of obesity in children and adults*. European Journal of Endocrinology v. 159 p. S59 – S66.
- Van Dongen, H.P.A.; Dinges, D.F. (2003) *Investigating the interaction between the homeostatic and circadian processes of sleep – wake regulation for the prediction of waking neurobehavioural performance*. J. Sleep Res. v. 12, p. 181–187.
- Van Twyver, H. (1969). *Sleep patterns of five rodents species*. Physiology and Behavior v. 4 p. 901 – 905.
- Wang-Fischer, Y. (2009) Manual of stroke models in rats. FL. CRC Press. Cap. 5
- Warrington, K.; James, M.; Maciejewsky, C. (1986) *The WAIS as a lateralizing and localizing diagnostic instrument*. Neuropsychologia v. 24 p. 223.
- Webster, B.; Bell, R.; Hussey, D. (2001) *Sleep apnea in adults with traumatic brain injury: a preliminary investigation*. Arch. Phys. Med Rehab. v. 82 p. 316.
- Weil, Z.; Norman, G.; Karelina, K.; Morris, J.; Barker, J.; Su, A.; Walton, J.; Bohinc, S.; Nelson, R.; DeVries, C. (2009) *Sleep deprivation attenuates inflammatory responses and ischemic cell death*. Experimental Neurology v. 218 p. 129 – 136.
- Young, A.; Steinfels, F.; Georges – Kazam, N (1978) *Cortical EEG power spectra associated with sleep – awake behavior in the rat*. Pharmacology Biochemistry and Behavior. v. 8 p. 89 – 91.
- Zhou, A.; Li, W.; Li, Q.; Liu, H.; Feng, R.; Zhao, H. (2004) *A short cerebral ischemic preconditioning up-regulates adenosine receptors in the hippocampal CA1 region of rats*. Neurosci. Res. v. 48 p. 397 – 404.
- Zoghbi, H.; Gage, F.; Choi, D. (2000) Neurobiology of disease. Curr. Op. Neurobiol. v. 10 (5). p. 655 – 660.
- Zollman, F. (2011) Manual of traumatic Brain Injury Managment. NY Dermos Medical Publishing 496 p.
- Zucconi, G.; Cipriani, S.; Balgkouranidou, I.; Scattoni, R. (2006) *'One night' sleep deprivation stimulates hippocampal neurogenesis*. Brain Res. Bull. v. 69 (4) p. 375 – 381.

ANEXO.

Pruebas:

Prueba de la cinta (*Adhesive Tape Removal Test*): Se colocan parches adhesivos sobre las extremidades distales superiores (patas delanteras), para que los sujetos puedan quitárselos cada uno con las mismas extremidades superiores. Se toma el tiempo de remoción de la cinta de ambas cintas. Se realizan 3 ensayos por separado para cada extremidad y se anotan el promedio del tiempo que tardan para quitárselos. Posteriormente, al hacer la prueba se toma el tiempo que tarda en quitarse las cintas de ambas patas. El tiempo límite es de 180 segundos, y si no consigue quitarse las cintas adhesivas, se considera como fallo.

Prueba del cilindro: Se mide la pata delantera del sujeto durante la exploración en posición vertical de las paredes de un cilindro de vidrio de 20 cms., de diámetro y 40 cms., de longitud. Se monitorea a la rata durante un periodo de 3 a 10 minutos, dependiendo del grado de movimiento durante el ensayo. Si muestra signos de inactividad, se le estimula por debajo del cilindro abierto para que la rata ande. Los contactos entre cada pata y las paredes del cilindro se cuentan por separado. Si realizan menos de 20 contactos, se excluyen los datos del análisis. Se calcula el índice de asimetría por la ecuación (Pata derecha – Pata izquierda / Pata derecha + Pata izquierda).

Prueba de la caminata sobre la barra rodante (roto – rod): Se entrena a las ratas a atravesar por una barra horizontal elevada que es impulsada por un motor con diferentes velocidades de rotación. Se les coloca a las ratas a que atraviesen la barra rodante mientras se coloca una almohadilla suave sobre el suelo para reducir el impacto de la caída en caso de que la rata caiga. Normalmente, la rata atraviesa la barra con sus patas sobre la superficie de la barra. Se considera como fallo cuando la rata utiliza una extremidad (superior o inferior) para atravesar sobre un lado del travesaño. Se le toma el tiempo que tarda en atravesar la barra y es por segundos; la puntuación obtenida es la

siguiente: **0**, la rata cae inmediatamente; **1**, no camina, permanece en la barra; **2**, camina, pero se cae antes de llegar a la meta; **3**, atraviesa la barra exitosamente, pero al hacerlo utiliza las extremidades de forma asimétrica; **4**, utiliza menos del 50 % del tiempo que tarda para atravesar la barra; **5**, la rata atraviesa la barra, pero con dificultades; **6**, sin errores y con movimientos simétricos.

Prueba del plano inclinado: Se mide la capacidad del animal para mantener su posición en un ángulo dado o plano inclinado. Se mide como deterioro funcional el ángulo relativo al cual el animal no puede mantener su posición. En 3 ensayos consecutivos se observa el ángulo máximo al cual el animal podría mantener su posición sin caer.

Escala Conductual de Daño Neurológico de Hunter et al (2000): Esta escala consta de una prueba motora y diez pruebas conductuales; en la primera prueba, el objetivo es observar el desplazamiento locomotor de la rata y detectar anomalías en el andar que indiquen un posible daño neurológico provocado por el traumatismo que recibió la rata. En las pruebas conductuales, el objetivo es detectar deterioros en la conducta de la rata, que pueden ir desde un ligero trastabilleo hasta una incapacidad para responder a cualquiera de las tareas a las que es sometida la rata. Las pruebas son: 1) colocación de la pata, donde se prueba la capacidad de flexión de la pata, si no flexiona es que hubo un daño; 2) reflejos correctos, se le coloca a la rata en posición supina y se deja que ésta gire a la posición boca debajo de manera espontánea, si tarda en regresar o no lo hace, es indicativo de un daño; 3) prueba de la barra horizontal, a la rata se le colocan sus dos patas sobre una plataforma, esperando que se pueda subir por sí sola utilizando las patas posteriores, evaluando su capacidad de sostenerse o de subir y detectar fallos neurológicos si es que no lo hace; 4) plataforma inclinada, se le coloca al animal sobre una plataforma con una inclinación de 45° con la cabeza hacia abajo midiendo el tiempo en que tarda en rotar, o si éste se cae, siendo indicativo de daño neurológico; 5) rotación, al animal se le sostiene de la base de la cola debiendo girar en sentido de las

manecillas del reloj cuando se le gira en sentido contrario, y viceversa; 6) alcanzamiento visual de patas delanteras, en la que al animal se le mide la capacidad que tiene de alcanzar con sus patas el borde de alguna plataforma tratando de alcanzarla; 7) circulación, se observa si la rata al caminar gira o no en círculos, siendo indicador de daño el hecho de hacerlo; 8) reflejo contralateral, se le toca a la rata por un lado y ésta debe normalmente girar la cabeza en dirección hacia donde se le dio el golpecito, si lo hace del lado contrario, es sinónimo de daño cerebral; 9) movimiento, el cual debe ser normal pero si éste es de manera desbalanceada o si permanece inmóvil, es sinónimo de un daño que puede ser leve o fuerte; 10) condiciones generales, en la que se observa si la rata mantiene una buena apariencia o si luce deteriorada (Ver anexo 1).

En la hoja de calificaciones, (anexo 2) se obtienen las puntuaciones que le corresponde a cada tarea, en la que normalmente una rata sana, obtiene un puntaje de 21 puntos, entre menor sea dicha puntuación, significa que el deterioro es mayor y por tanto, el traumatismo causó estragos en la conducta motora de la rata.

ESCALA PARA MEDIR CAMBIOS CONDUCTUALES Y MOTORES (Tomada de Hunter y cols, 1999; BEDERSON, modificado)

Neuropharmacology 39 (2000) 806-816

- 0 Sin daño
- 1 Falla para extender totalmente la pata delantera derecha
- 2 Decrece el agarre de la extremidad anterior derecha mientras se tira de la cola
- 3 Da vueltas espontáneamente o camina hacia el sitio contralateral
- 4 Camina sólo cuando se estimula con un nivel bajo de conciencia
- 5 No responde a la estimulación

ESCALA CONDUCTUAL DE 21 PUNTOS

RATA NORMAL

- 1 **Colocación de la pata** 4
El animal se coloca sobre el borde de un banco y cada pata la coloca cruzada sobre el borde del banco. Se jala cada una de las extremidades y cada que coloca correctamente la pata sobre el borde es un punto.
1 punto
- 2 **Reflejos correctos** 1
El animal se coloca en posición supina sobre la palma de la mano, si el animal regresa espontáneamente a su posición correcta se le da un punto.
1 punto
- 3 **Prueba de la barra horizontal** 3
Las patas delanteras del animal se colocan sobre una barra, se espera que el animal se suba a la barra o se cuelgue por 3 seg.
3 puntos Si sube ambas extremidades posteriores a la barra.
2 puntos Si sube una sola extremidad posterior a la barra
1 punto Si el animal solo se cuelga (como mínimo 3 segundos)
0 puntos Si el animal se cae
- 4 **Plataforma inclinada** 3
Se coloca al animal con la cabeza hacia abajo sobre una plataforma inclinada 45°
3 puntos Si el animal se rota máximo en 15 seg.
2 puntos Si le toma rotarse entre 15 y 30 seg.
1 punto Si le toma rotarse más de 30 seg.
0 puntos Si el animal cae o permanece con la cabeza hacia abajo.
- 5 **Rotación** 2
El animal se sostiene de la base de la cola y rota en dirección de las manecillas del reloj, cuando se gira en sentido contrario el animal debe rotar contralateralmente a la dirección que se le rota
1 punto Para cada lado que rote al contrario
- 6 **Alcance visual de las patas delanteras** 2
Capacidad del animal para alcanzar un borde con las patas delanteras cuando se sostiene ligeramente del torso o de la cola
1 punto Por cada colocación exitosa de las patas delanteras sobre el borde.
- 7 **Circulación** 1
1 punto No gira en círculos
0 puntos Gira en círculos
- 8 **Reflejo contralateral** 1
1 punto Sin reflejo
0 puntos Con reflejo

2 puntos Motilidad normal
1 punto Balanceo y no fijo
0 puntos Inmóvil
- 10 **Condiciones generales** 2
2 puntos Normal (Buena condición de pelaje, alerta)
1 punto Desaliñado (pelaje sucio, postura encorvada y agresivo)
0 puntos Delgado, débil y poco tono muscular

NOTA EN UNA RATA NORMAL EL PUNTAJE MÁXIMO ES 21

21

ANEXO 1

